

## 分科会 審議事項（農薬関係）

- ・イソフェタミド（新規の国内登録申請＋インポートトレランス申請）  
・・・・・・・・ 1-1～1-74
- ・シクラニリプロール（新規の国内登録申請）  
・・・・・・・・ 2-1～2-67
- ・フェナザキン（インポートトレランス申請）  
・・・・・・・・ 3-1～3-63
- ・メタミホップ（適用拡大申請（食用作物としては新規））  
・・・・・・・・ 4-1～4-68
- ・2，4，5-T試験法  
・・・・・・・・ 5-1～5-10
- ・酢酸メレンゲステロール試験法  
・・・・・・・・ 6-1～6-8
- ・ダミノジッド試験法  
・・・・・・・・ 7-1～7-10
- ・マラカイトグリーン試験法  
・・・・・・・・ 8-1～8-9

### 各品目について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）

と2文書がございます。

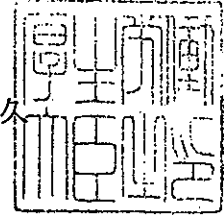




厚生労働省発生食 0131 第 1 号  
平成 29 年 1 月 31 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬イソフェタミド  
動物用医薬品酢酸メレンゲステロール  
農薬シクラニリプロール  
農薬バクロブトラゾール  
農薬ファモキサドン  
農薬及び動物用医薬品フィプロニル  
農薬フェナザキン  
農薬フェンピラザミン  
農薬ボスカリド  
農薬メタミホップ

平成 29 年 2 月 24 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 29 年 1 月 31 日付け厚生労働省発生食 0131 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくイソフェタミドに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# イソフェタミド

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたこと及び関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：イソフェタミド [ Isofetamid ]

(2) 用途：殺菌剤

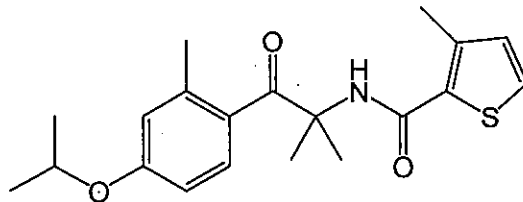
フェナシルアミド系の殺菌剤である。ミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅱを阻害することにより殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

*N*-[1-(4-Isopropoxy-2-methylphenyl)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl]-3-methylthiophene-2-carboxamide (IUPAC)

2-Thiophenecarboxamide, *N*-[1,1-dimethyl-2-[2-methyl-4-(1-methylethoxy)phenyl]-2-oxoethyl]-3-methyl- (CAS : No. 875915-78-9)

(4) 構造式及び物性



分子式  $C_{20}H_{25}NO_3S$

分子量 359.48

水溶解度 5.33 mg/L (20°C)

分配係数  $\log_{10}Pow = 2.5$

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

また、いちご、ブルーベリー等に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

(1) 国内での使用方法

36.0%イソフェタミドフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	イフェタミドを含む農薬の総使用回数
ぶどう	黒とう病 灰色かび病	1500倍	200~700 L/10 a	収穫7日前 まで	3回以内	散布	3回以内
豆類 (種実、ただし、 らっかせいを除く)	菌核病 灰色かび病	1500倍	100~300 L/10 a	収穫14日前 まで	2回以内		2回以内
さやえんどう	灰色かび病			収穫前日 まで			
きゅうり	菌核病	1000~ 1500倍	100~300 L/10 a	収穫前日 まで	4回以内		4回以内
たまねぎ	灰色かび病			収穫3日前 まで			
レタス 非結球レタス	菌核病	1500倍	100~300 L/10 a	収穫14日前 まで	3回以内		3回以内

(2) 海外での使用方法

36.0%イソフェタミドフロアブル (米国)

作物名	適用病害虫名	1回当たりの 使用量	使用時期	使用回数	使用方法
Low growing berry Subgroup 13-07G	灰色かび病 ( <i>Botrytis cinerea</i> ) うどんこ病 ( <i>Podosphaera aphanis</i> ) 炭そ病 ( <i>Colletotrichum fragariae</i> )	0.351~0.40 lb ai/A (393.4~448.3 g ai/ha)	収穫当日 まで	3~4回以内 (年間最大使用量 1570 g ai/ha)	散布

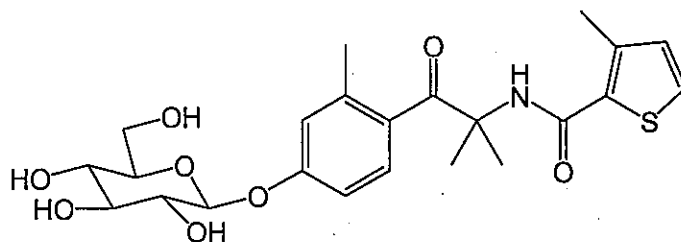
ai:active ingredient (有効成分)

### 3. 作物残留試験

#### (1) 分析の概要

##### ① 分析対象の化合物

- ・イソフェタミド
- ・*N*-(1,1-ジメチル-2-[4-(β-D-グルコピラノシル)オキシ-2-メチルフェニル]-2-オキシエチル)-3-メチル-2-チオフェンカルボキサミド (以下、代謝物Dという)



代謝物D

##### ② 分析法の概要

###### 【国内】

試料に、必要に応じて水又は1 mol/L塩酸を加えた後、アセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出し、HLBカラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量する。

なお、代謝物Dの分析値については、換算係数0.75を用いて親化合物に換算する。

定量限界：0.01 ppm

###### 【海外】

試料からアセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出し、LC-MS/MSを用いて定量する。

なお、代謝物Dの分析値については、換算係数0.75を用いて親化合物に換算する。

定量限界：0.01 ppm

#### (2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-2 を参照。

#### 4. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたイソフェタミドに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

##### (1) ADI

無毒性量：5.34 mg/kg 体重/day  
(動物種) 雄イヌ  
(投与方法) 混餌  
(試験の種類) 慢性毒性試験  
(期間) 1 年間  
安全係数：100  
ADI：0.053 mg/kg 体重/day

##### (2) ARfD

無毒性量：300 mg/kg 体重  
(動物種) ウサギ  
(投与方法) 強制経口  
(試験の種類) 発生毒性試験  
安全係数：100  
ARfD：3 mg/kg 体重

#### 5. 諸外国における状況

JMPR が毒性評価を行い、2016 年に ADI 及び ARfD が設定された。国際基準は設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてベリー類、ぶどう等に、カナダにおいてリーフレタス、アーモンド等に基準値が設定されている。

#### 6. 基準値案

##### (1) 残留の規制対象

イソフェタミドとする。

作物残留試験において、代謝物 D の分析が行われているが、イソフェタミドと比較して十分に低い残留濃度であることから、代謝物 D は残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてイソフェタミド（親化合物のみ）を設定している。



(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1 歳以上)	12.4
幼小児 (1~6 歳)	25.9
妊婦	15.3
高齢者 (65 歳以上)	12.8

注) 各食品の平均摂取量は、平成 17 年~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量 (ESTI) を算出したところ、一般 (1 歳以上) 及び幼小児 (1~6 歳) のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量 (ARFD) を超えていない<sup>注)</sup>。詳細な暴露評価は別紙 4-1 及び 4-2 参照。

注) 基準値案を用い、平成 17~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成 22 年度の厚生労働科学研究の結果に基づき ESTI を算出した。

## イソフェタミド作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) <sup>注)</sup> 【イソフェタミド/代謝物D】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ぶどう (果実)	2	36.0%フロアブル	1500倍 散布 300, 350 L/10 a	3	7, 14, 21, 28	圃場A: 0.96/*0.12 (*3回, 21日) 圃場B: 4.93/*0.21 (*3回, 14日)
だいず (乾燥子実)	2	36.0%フロアブル	1500倍 散布 178, 200 L/10 a	2	3, 7, 14, 21	圃場A: <0.01/<0.01 圃場B: <0.01/<0.01
あずき (乾燥子実)	2	36.0%フロアブル	1500倍 散布 174, 200 L/10 a	2	3, 7, 14, 21	圃場A: <0.01/<0.01 圃場B: <0.01/<0.01
きゅうり (果実)	2	36.0%フロアブル	1000倍 散布 222, 263 L/10 a	4	1, 3, 7, 14, 21	圃場A: 0.45/0.01 圃場B: 0.39/*0.02 (*4回, 3日)
たまねぎ (鱗茎)	2	36.0%フロアブル	1000倍 散布 161~185 L/10 a	4	1, 3, 7, 14, 28, 42	圃場A: <0.01/<0.01 圃場B: <0.01/<0.01
レタス (莖葉)	2	36.0%フロアブル	1500倍 散布 161~250 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 21	圃場A: 2.26/<0.01 圃場B: 0.53/0.01
リーフレタス (莖葉)	2	36.0%フロアブル	1500倍 散布 175, 150 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 21	圃場A: 0.47/0.01 圃場B: <0.01/0.02
サラダ菜 (莖葉)	2	36.0%フロアブル	1500倍 散布 175, 167 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 21	圃場A: 0.25/0.02 圃場B: 12.4/0.08
さやえんどう (さや)	2	36.0%フロアブル	1500倍 散布 200, 182 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 11.2/*0.02 (*2回, 7日) 圃場B: 1.46/0.02

注) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」) なお、代謝物Dについてはイソフェタミドに換算した値で示した。

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について ( ) 内に記載した。

## イソフェタミド作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1) 【イソフェタミド/代謝物D】	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
いちご (果実)	11	37.6% フロアブル	456~475 g ai/ha (計 2344 g ai/ha) 散布	5	0, 1, 3, 7	圃場A: *0.47/**0.0086(*5回, 0日、 **5回, 3日) (#) 注2)
			463~467 g ai/ha (計 2323 g ai/ha) 散布	5	0	圃場B: 0.32/ND (#)
			458~464 g ai/ha (計 2305 g ai/ha) 散布	5	0	圃場C: 2.7/0.009 (#)
			456~467 g ai/ha (計 2316 g ai/ha) 散布	5	0	圃場D: 0.48/ND (#)
			472~477 g ai/ha (計 2368 g ai/ha) 散布	5	0	圃場E: 0.16/ND (#)
			465~942 g ai/ha (計 2345 g ai/ha) 散布	4	0	圃場F: 0.53/<0.0075 (#)
			466~479 g ai/ha (計 2361 g ai/ha) 散布	5	0	圃場G: 0.31/ND (#)
			467~471 g ai/ha (計 2341 g ai/ha) 散布	5	0	圃場H: 0.50/0.015 (#)
			463~479 g ai/ha (計 2358 g ai/ha) 散布	5	0	圃場I: 0.54/<0.0075 (#)
			460~472 g ai/ha (計 2327 g ai/ha) 散布	5	0	圃場J: 1.0/<0.0075 (#)
			465~473 g ai/ha (計 2340 g ai/ha) 散布	5	0	圃場K: 1.2/0.018 (#)

ND = not detected (イソフェタミド、代謝物D: 検出限界 0.005 ppm)

注1) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」) なお、代謝物Dについてはイソフェタミドに換算した値で示した。

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について ( ) 内に記載した。

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
大豆	0.05		申			<0.01, <0.01
小豆類	0.05		申			<0.01, <0.01(あずき)
えんどう	0.05		申			(大豆、小豆類参照)
そら豆	0.05		申			(大豆、小豆類参照)
その他の豆類	0.05		申			(大豆、小豆類参照)
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	20		申			0.25, 12.4(\$)(サラダ菜)
たまねぎ	0.05		申			<0.01, <0.01
きゅうり(ガーキンを含む。)	1		申			0.39, 0.45
未成熟えんどう	20		申			1.46, 11.2(\$)(さやえんどう)
いちご	4		IT		4.0 米国	[0.16-2.7(#)(n=11)(米国)]
ブルーベリー	4		IT		4.0 米国	【米国いちご参照】
クランベリー	4		IT		4.0 米国	【米国いちご参照】
その他のベリー類果実	4		IT		4.0 米国	【米国いちご参照】
ぶどう	10		申			0.96, 4.93(\$)

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートランス申請に基づく基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

(別紙3)

イソフェタミド推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
大豆	0.05	2.0	1.0	1.6	2.3
小豆類	0.05	0.1	0.0	0.0	0.2
えんどう	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	20	192.0	88.0	228.0	184.0
たまねぎ	0.05	1.6	1.1	1.8	1.4
きゅうり (ガーキンを含む。)	1	20.7	9.6	14.2	25.6
未成熟えんどう	20	32.0	10.0	4.0	48.0
いちご	4	21.6	31.2	20.8	23.6
ブルーベリー	4	4.4	2.8	2.0	5.6
クランベリー	4	0.4	0.4	0.4	0.4
その他のベリー類果実	4	0.4	0.4	0.8	0.4
ぶどう	10	87.0	82.0	202.0	90.0
計		362.2	226.6	475.6	381.5
ADI比 (%)		12.4	25.9	15.3	12.8

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

## イソフェタミド推定摂取量（短期）：一般(1歳以上)

食品名 (EIT(%)を基に)	食品名 (ESTI(%)を基に)	ESTI (ppm)	ESTI(%) (ppm)	ESTI (%)	ESTI/ARFD (%)
大豆	大豆	0.05	0.05	0.0	0
小豆類	いんげん	0.05	0.05	0.1	0
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	レタス類	20	20	112.8	4
	非結球レタス類	20	20	80.6	3
	レタス	20	20	114.7	4
たまねぎ	たまねぎ	0.05	0.05	0.4	0
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	1	1	6.3	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう（さや）	20	20	32.5	1
	未成熟えんどう（豆）	20	20	33.9	1
いちご	いちご	4	4	15.3	1
ブルーベリー	ブルーベリー	4	4	5.7	0
ぶどう	ぶどう	10	10	134.7	4

ESTI：短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

## イソフェタミド推定摂取量（短期）：幼小児(1~6歳)

食品名 (1日摂取量)	食品名 (ESTI/1日摂取量)	ESTI (ppm)	血を用いた 推定 (ppm)	ESTI (%)	ESTI/ARFD (%)
大豆	大豆	0.05	0.05	0.1	0
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	20	20	196.5	7
	非結球レタス類	20	20	278.2	9
たまねぎ	レタス	20	20	176.7	6
	たまねぎ	0.05	0.05	0.9	0
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	1	1	14.6	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう (さや)	20	20	24.8	1
	未成熟えんどう (豆)	20	20	36.0	1
いちご	いちご	4	4	43.2	1
ぶどう	ぶどう	10	10	306.1	10

ESTI：短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁(値が100を超える場合は有効数字2桁)とし四捨五入して算出した。

(参考)

これまでの経緯

平成26年12月	3日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：レタス、ぶどう等）
平成27年	1月8日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成28年	1月15日	インポートトレランス申請（いちご、ブルーベリー等）
平成28年10月	25日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成29年	1月31日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成29年	2月1日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

○ 稚山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
井之上 浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸 謙介	麻布大学獣医生理学教授
魏 民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)



答申(案)

インフェタミド

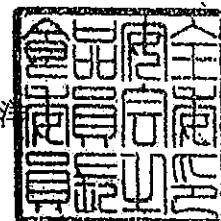
食品名	残留基準値	
	ppm	
大豆	0.05	
小豆類 <sup>注1)</sup>	0.05	注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア
えんどう	0.05	豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及
そら豆	0.05	びレンズを含む。
その他の豆類 <sup>注2)</sup>	0.05	注2)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	20	豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス
たまねぎ	0.05	以外のものをいう。
きゅうり(ガーキンを含む。)	1	
未成熟えんどう	20	
いちご	4	
ブルーベリー	4	
クランベリー	4	注3)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実
その他のベリー類果実 <sup>注3)</sup>	4	のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブ
ぶどう	10	ルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外
		のものをいう。



府 食 第 6 4 1 号  
平成 28 年 10 月 25 日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成 27 年 1 月 8 日付け厚生労働省発食安 0108 第 11 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたイソフェタミドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

### 記

イソフェタミドの一日摂取許容量を 0.053 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 3 mg/kg 体重と設定する。

別添

# 農薬評価書

# イソフェタミド

2016年10月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット.....	9
(2) ヤギ.....	17
(3) ニワトリ.....	19
2. 植物体内運命試験.....	20
(1) レタス.....	20
(2) ぶどう.....	21
(3) いんげんまめ.....	22
3. 土壌中運命試験.....	24
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	24
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	25
(3) 土壌吸脱着試験.....	26
(4) 土壌表面光分解試験.....	26
4. 水中運命試験.....	27
(1) 加水分解試験.....	27
(2) 水中光分解試験.....	27
5. 土壌残留試験.....	28
6. 作物残留試験.....	28
(1) 作物残留試験.....	28
(2) 推定摂取量.....	29
7. 一般薬理試験.....	29

8. 急性毒性試験.....	30
(1) 急性毒性試験.....	30
(2) 急性神経毒性試験（ラット）.....	30
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	30
10. 亜急性毒性試験.....	31
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）.....	31
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）.....	31
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）.....	32
(4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）.....	33
(5) 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）.....	33
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	33
(1) 1年間慢性毒性試験（ラット）.....	33
(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）.....	34
(3) 2年間発がん性試験（ラット）.....	35
(4) 78週間発がん性試験（マウス）.....	36
12. 生殖発生毒性試験.....	36
(1) 2世代繁殖試験（ラット）.....	36
(2) 複合奇形の遺伝的変異の関与の検討.....	37
(3) 発生毒性試験（ラット）.....	38
(4) 発生毒性試験（ウサギ）.....	39
13. 遺伝毒性試験.....	39
14. その他の試験.....	40
(1) 肝臓及び甲状腺への影響試験（ラット）.....	40
(2) 28日間免疫毒性試験（マウス）.....	41
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	42
・別紙1：代謝物/分解物略称.....	47
・別紙2：検査値等略称.....	48
・別紙3：作物残留試験成績（国内）.....	49
・別紙4：作物残留試験成績（海外）.....	52
・別紙5：推定摂取量.....	54
・参照.....	55

### <審議の経緯>

- 2014年 12月 3日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：レタス、ぶどう等）
- 2015年 1月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0108 第 11 号）
- 2015年 1月 13日 関係書類の接受（参照 1～48）
- 2015年 1月 20日 第 545 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 3月 2日 第 42 回農薬専門調査会評価第二部会
- 2016年 1月 15日 インポートトレランス設定の要請（いちご、ブルーベリー等）
- 2016年 6月 24日 追加資料受理（参照 49～52）
- 2016年 8月 1日 第 56 回農薬専門調査会評価第一部会
- 2016年 8月 26日 第 139 回農薬専門調査会幹事会
- 2016年 9月 6日 第 621 回食品安全委員会（報告）
- 2016年 9月 7日 から 10月 6日 まで 国民からの意見・情報の募集
- 2016年 10月 19日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2016年 10月 25日 第 627 回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

- | (2015年6月30日まで) | (2015年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 熊谷 進 (委員長)     | 佐藤 洋 (委員長)    |
| 佐藤 洋 (委員長代理)   | 山添 康 (委員長代理)  |
| 山添 康 (委員長代理)   | 熊谷 進          |
| 三森国敏 (委員長代理)   | 吉田 緑          |
| 石井克枝           | 石井克枝          |
| 上安平冽子          | 堀口逸子          |
| 村田容常           | 村田容常          |

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2016年3月31日まで)

#### ・幹事会

- |             |       |       |
|-------------|-------|-------|
| 西川秋佳 (座長)   | 小澤正吾  | 林 真   |
| 納屋聖人 (座長代理) | 三枝順三  | 本間正充  |
| 赤池昭紀        | 代田真理子 | 松本清司  |
| 浅野 哲        | 永田 清  | 與語靖洋  |
| 上路雅子        | 長野嘉介  | 吉田 緑* |

#### ・評価第一部会

- |           |      |      |
|-----------|------|------|
| 上路雅子 (座長) | 清家伸康 | 藤本成明 |
|-----------|------|------|

赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	本間正充
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	根岸友恵
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	山手丈至
井上 薫**	玉井郁巳	森田 健
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

\* : 2015年6月30日まで

\*\* : 2015年9月30日まで

(2016年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人 (座長代理)	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充
小野 敦	中島美紀	與語靖洋
・評価第一部会		
浅野 哲 (座長)	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明 (座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫 (座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦 (座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人 (座長代理)	中島裕司	本間正充
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳 (座長)	加藤美紀	高橋祐次

長野嘉介 (座長代理)  
與語靖洋 (座長代理)  
石井雄二  
太田敏博

川口博明  
久野壽也  
篠原厚子  
代田眞理子

塚原伸治  
中塚敏夫  
増村健一  
吉田 充

<第 56 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

赤池昭紀

藤本成明

<第 139 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀  
上路雅子

永田 清

松本清司



## 要 約

フェナシルアミド系殺菌剤である「イソフェタミド」(CAS No. 875915-78-9)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(レタス、ぶどう等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、免疫毒性(マウス)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、イソフェタミド投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)及び甲状腺(甲状腺上皮細胞肥大等)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をイソフェタミド(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の5.34 mg/kgであったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.053 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、イソフェタミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の300 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した3 mg/kg体重を急性参照用量(ARFD)と設定した。

## 1. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：イソフェタミド

英名：isofetamid

### 3. 化学名

IUPAC

和名：N-[1,1-ジメチル-2-(4-イソプロポキシ- $\sigma$ -トリル)-2-オキシエチル]-  
3-メチルチオフエン-2-カルボキサミド

英名：N-[1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy- $\sigma$ -tolyl)-2-oxoethyl]-  
3-methylthiophene-2-carboxamide

CAS (No. 875915-78-9)

和名：N-[1,1-ジメチル-2-[2-メチル-4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-  
2-オキシエチル]-3-メチル-2-チオフエンカルボキサミド

英名：N-[1,1-dimethyl-2-[2-methyl-4-(1-methylethoxy)phenyl]-  
2-oxoethyl]-3-methyl-2-thiophenecarboxamide

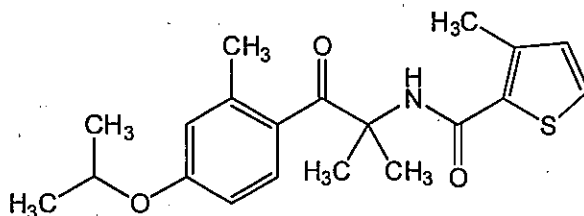
### 4. 分子式

$C_{20}H_{25}NO_3S$

### 5. 分子量

359.48

### 6. 構造式



## 7. 開発の経緯

イソフェタミドは、石原産業株式会社によって開発されたフェナシルアミド系殺菌剤で、ミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅱを阻害することにより殺菌効果を示すと考えられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：レタス、ぶどう等）及びインポートトレランス設定（いちご、ブルーベリー等）の要請がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、イソフェタミドのベンゼン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ]イソフェタミド」という。）及びチオフェン環の2位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[thi- $^{14}\text{C}$ ]イソフェタミド」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からイソフェタミドの濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe- $^{14}\text{C}$ ]イソフェタミド又は [thi- $^{14}\text{C}$ ]イソフェタミドを 5 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）若しくは 200 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移が検討された。

各投与群の血漿及び全血中放射能から得られた薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

AUC/投与量の比及び消失半減期の比較から、高用量では体内への移行が低下しているものと考えられた。

血漿及び全血中の AUC は雌に比べて雄で高かった。（参照 2、3）

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	5				200			
	雄		雌		雄		雌	
試験料	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血
標識体	[phe- $^{14}\text{C}$ ]イソフェタミド							
$T_{1/2}$ (hr)	38.1	59.9	43.2	64.8	37.3	65.6	35.7	58.0
$T_{\max}$ (hr)	5.5	6.0	1.8	4.3	7.8	6.5	8.0	9.5
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	1.26	0.868	1.24	0.832	28.3	22.9	13.1	10.7
$\text{AUC}_{0-120}$ (hr $\cdot$ $\mu\text{g/g}$ )	38.1	32.2	19.5	15.6	948	1,020	410	423
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr $\cdot$ $\mu\text{g/g}$ )	41.2	39.8	20.6	18.3	1,040	1,350	440	526
標識体	[thi- $^{14}\text{C}$ ]イソフェタミド							
$T_{1/2}$ (hr)	31.6	47.3	31.0	47.1	40.2	74.4	45.2	70.2
$T_{\max}$ (hr)	3.4	3.5	2.0	1.4	5.5	6.0	8.5	8.0
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	0.987	0.671	0.677	0.491	27.2	19.8	15.4	13.0
$\text{AUC}_{0-120}$ (hr $\cdot$ $\mu\text{g/g}$ )	31.6	27.0	14.1	12.7	755	770	435	442
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr $\cdot$ $\mu\text{g/g}$ )	34.1	32.3	14.8	14.4	834	1,070	484	577

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた単回経口投与後 48 時間の尿、胆汁、ケージ洗浄液及びカーカス<sup>1</sup>の放射能の合計から、吸収率は少なくとも 97.7%と算出された。(参照 2、3)

②分布

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]イソフェタミド若しくは[thi-<sup>14</sup>C]イソフェタミドを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は [phe-<sup>14</sup>C]イソフェタミド若しくは[thi-<sup>14</sup>C]イソフェタミドを低用量で 4、7 若しくは 14 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

臓器及び組織中残留放射能濃度は、T<sub>max</sub> 付近では肝臓で高かった。投与 120 時間後の低用量投与群では雌に比べて雄で残留放射能濃度が高い傾向が認められた。(参照 2、3)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識化合物	群	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	投与 120 時間後 <sup>b</sup>
[phe- <sup>14</sup> C]イソフェタミド	単回経口投与	5	雄	肝臓(4.05)、血漿(0.630)、腎臓(0.625)、全血(0.448)、肺(0.282)、脂肪(0.265)、副腎(0.255)、脾臓(0.218)	肝臓(0.195)、脾臓(0.0680)、全血(0.0669)、心臓(0.0515)、肺(0.0505)、腎臓(0.0497)、血漿(0.0352)、カーカス(0.0223)、甲状腺(0.0195)
			雌	肝臓(4.75)、卵巣(1.81)、子宮(0.827)、腎臓(0.738)、血漿(0.468)、脾臓(0.376)、副腎(0.333)、甲状腺(0.313)、カーカス(0.309)、全血(0.297)、脂肪(0.295)	甲状腺(0.0562)、子宮(0.0472)、肝臓(0.0464)、脾臓(0.0442)、心臓(0.0396)、肺(0.0375)、カーカス(0.0321)、全血(0.0220)
		200	雄	肝臓(92.3)、脂肪(29.6)、副腎(27.0)、血漿(24.7)、腎臓(21.5)、全血(18.2)、甲状腺(15.9)、カーカス(11.1)	肝臓(8.57)、全血(3.78)、脾臓(2.81)、腎臓(2.57)、心臓(2.27)、肺(2.42)、甲状腺(1.76)、血漿(1.59)、カーカス(1.15)
			雌	脂肪(73.7)、副腎(53.4)、肝臓(47.6)、卵巣(47.4)、カーカス(28.1)、子宮(28.1)、甲状腺(25.6)、腎臓(17.7)、肺(17.2)	子宮(4.50)、肝臓(4.33)、脾臓(2.48)、甲状腺(2.04)、全血(2.00)、心臓(1.70)、副腎(1.64)、肺(1.54)、カーカス

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

				脾臓(12.2)、血漿(10.8)、心臓(10.2)、全血(8.02)	(1.31)、腎臓(1.09)、脂肪(0.874)、血漿(0.821)
	反復経口投与 4日	5	雄	肝臓(7.48)、血漿(1.09)、腎臓(1.02)、全血(0.865)、肺(0.466)、甲状腺(0.452)、心臓(0.392)、副腎(0.348)、脾臓(0.324)、カーカス(0.306)	
	雌		肝臓(6.34)、腎臓(0.841)、子宮(0.661)、血漿(0.534)、甲状腺(0.476)、カーカス(0.445)、全血(0.432)、卵巣(0.351)、副腎(0.342)		
	反復経口投与 7日		雄	肝臓(10.5)、腎臓(1.86)、血漿(1.72)、全血(1.46)、甲状腺(0.800)、肺(0.776)、心臓(0.551)、脾臓(0.500)、カーカス(0.479)	
	雌		肝臓(11.5)、腎臓(1.43)、血漿(1.03)、甲状腺(0.975)、副腎(0.753)、全血(0.779)、子宮(0.654)、卵巣(0.591)、肺(0.557)		
	反復経口投与 14日	雄	肝臓(13.1)、腎臓(2.22)、血漿(1.98)、全血(1.84)、甲状腺(1.61)、肺(0.949)、カーカス(0.688)	肝臓(1.59)、全血(0.772)、甲状腺(0.542)、腎臓(0.463)、肺(0.320)、脾臓(0.272)、心臓(0.236)、血漿(0.185)	
		雌	肝臓(8.13)、腎臓(1.36)、甲状腺(1.30)、血漿(0.993)、カーカス(0.930)、子宮(0.861)、全血(0.856)、副腎(0.806)、卵巣(0.699)、脂肪(0.593)	肝臓(0.464)、甲状腺(0.436)、全血(0.256)、カーカス(0.235)、脾臓(0.164)、腎臓(0.155)、副腎(0.149)、肺(0.132)、心臓(0.101)、血漿(0.0692)	
[thi- <sup>14</sup> C] イソフェ タミド	単回経口投与	5	雄	肝臓(5.18)、血漿(0.865)、腎臓(0.759)、全血(0.557)、肺(0.295)、甲状腺(0.256)、脾臓(0.239)、副腎(0.230)、心臓(0.220)、心臓(0.220)、カーカス(0.186)	肝臓(0.238)、全血(0.0765)、脾臓(0.0702)、肺(0.0669)、心臓(0.0565)、腎臓(0.0564)、血漿(0.0457)
			雌	肝臓(6.54)、子宮(0.910)、腎臓(0.873)、卵巣(0.565)、血漿(0.485)、副腎(0.354)、脾臓(0.350)、脂肪(0.323)、全血(0.318)	肝臓(0.114)、脾臓(0.0813)、心臓(0.0589)、子宮(0.0543)、肺(0.0509)、甲状腺(0.0365)、カーカス(0.0333)、全血(0.0274)
		200	雄	肝臓(78.0)、脂肪(24.7)、血漿(17.7)、カーカス(17.4)、副腎(17.2)、腎臓(16.7)、全血(14.5)、甲状腺(9.75)、肺(8.77)、脾臓(7.88)	肝臓(5.82)、全血(2.05)、心臓(2.04)、肺(2.01)、腎臓(1.72)、脾臓(1.72)、甲状腺(1.57)、血漿(1.10)

			雌	脂肪(77.1)、肝臓(67.1)、カーカス(50.8)、子宮(44.6)、副腎(43.9)、卵巣(41.9)、腎臓(19.1)、脾臓(16.6)、血漿(11.7)	肝臓(2.41)、脾臓(2.09)、甲状腺(1.73)、肺(1.59)、子宮(1.30)、心臓(1.23)、副腎(0.907)、腎臓(0.675)、カーカス(0.669)
反復経口投与 4日	5	雄	肝臓(10.2)、血漿(1.62)、腎臓(1.52)、全血(1.25)、甲状腺(0.878)、肺(0.640)、心臓(0.456)、副腎(0.419)、カーカス(0.382)		
		雌	肝臓(9.46)、甲状腺(1.15)、腎臓(1.01)、血漿(0.782)、子宮(0.691)、副腎(0.596)、卵巣(0.585)、全血(0.581)、脂肪(0.571)、カーカス(0.530)		
反復経口投与 7日	5	雄	肝臓(10.1)、腎臓(1.61)、血漿(1.51)、全血(1.35)、甲状腺(1.02)、肺(0.650)、心臓(0.517)、副腎(0.423)		
		雌	肝臓(7.18)、甲状腺(1.37)、腎臓(1.05)、子宮(0.961)、血漿(0.756)、全血(0.641)、卵巣(0.593)、カーカス(0.519)		
反復経口投与 14日	5	雄	肝臓(12.4)、腎臓(2.27)、血漿(1.97)、全血(1.85)、甲状腺(1.18)、肺(0.883)、脾臓(0.718)、カーカス(0.671)	肝臓(1.52)、全血(0.651)、腎臓(0.477)、甲状腺(0.380)、肺(0.288)、脾臓(0.282)、心臓(0.206)、血漿(0.167)、副腎(0.122)、カーカス(0.110)	
		雌	肝臓(9.30)、腎臓(1.60)、卵巣(1.29)、甲状腺(1.29)、血漿(0.932)、全血(0.855)、子宮(0.791)、カーカス(0.663)	肝臓(0.455)、甲状腺(0.397)、全血(0.251)、脾臓(0.151)、腎臓(0.147)、カーカス(0.146)、副腎(0.124)、肺(0.120)、心臓(0.103)、子宮(0.0513)、血漿(0.0502)	

a: 低用量投与群では投与4時間後、高用量投与群では投与8時間後。

b: 反復経口投与では、最終投与120時間後。

/: 該当なし

### ③代謝

#### a. 尿及び糞中代謝物

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]で得られた投与後96時間の尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表3に示されている。

尿中ではいずれの投与群においても未変化のイソフェタミドは認められなかった。雌では主要代謝物B、C及びEがそれぞれ最大20.7、14.1及び23.1% TAR認められたが、雄ではいずれの代謝物も3.5% TAR未満であった。

糞中では未変化のイソフェタミドが低用量投与群において 1.19~5.19%TAR、高用量投与群において 10.9~48.4%TAR 認められた。ほかに、代謝物 B、C、F、K、P、Q 及び R が認められた。(参照 2、3)

表 3 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与方法	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体 重/日)	性別	試料	イソフェ タミド	代謝物	抽出 残渣
[phe- <sup>14</sup> C] イソフェ タミド	単 回 経 口	5	雄	尿	ND	B(0.193)、E(0.167)	/
				糞	5.19	C(6.79)、P(2.69)、K(2.67)、F(2.65)、 Q(1.67)、B(1.48)、R(0.382)	18.3
			雌	尿	ND	E(21.1)、C(14.1)、B(4.57)	/
				糞	4.88	C(3.48)、B(2.37)、F(1.56)、Q(1.01)、 P(0.926)、R(0.910)	7.93
		200	雄	尿	ND	E(1.22)、B(0.465)、C(0.066)	/
				糞	10.9	C(8.04)、B(7.39)、F(7.29)、Q(5.91)、 P(4.84)、R(1.68)、K(1.47)	15.9
			雌	尿	ND	E(10.6)、B(5.23)、C(1.72)	/
				糞	11.0	B(28.1)、Q(3.53)、R(3.08)、P(1.70)、 C(1.45)、F(1.09)	5.70
	反 復 経 口	5	雄	尿	ND	B(2.68)	/
				糞	2.57	B(9.69)、F(5.38)、Q(5.38)、K(4.90)、 C(3.73)、P(3.40)、R(0.600)	23.8
			雌	尿	ND	B(20.0)、C(9.32)、E(0.800)	/
				糞	2.02	B(14.6)、C(6.87)、R(5.84)、F(1.52)、 Q(1.49)、K(1.34)、P(1.08)	11.0
[thi- <sup>14</sup> C] イソフェ タミド	単 回 経 口	5	雄	尿	ND	E(3.43)、B(0.732)、C(0.287)	/
				糞	4.22	B(5.10)、F(4.95)、C(3.75)、P(3.02)、 Q(2.36)、R(0.584)	14.2
			雌	尿	ND	E(23.1)、C(14.0)、B(6.17)	/
				糞	1.42	C(3.42)、B(3.10)、P(1.40)、F(1.39)、 R(1.30)、Q(0.989)	9.36
		200	雄	尿	ND	B(0.090)、C(0.059)	/
				糞	31.0	B(8.18)、Q(4.74)、C(4.42)、P(3.85)、 F(3.81)、R(0.566)	7.50
			雌	尿	ND	B(1.29)、E(0.095)	/
				糞	48.4	B(15.8)、R(4.63)、Q(2.52)、P(1.67)、 C(1.37)	5.15
	反 復	5	雄	尿	ND	B(2.65)、E(0.633)、C(0.104)	/
				糞	1.72	B(8.30)、C(4.16)、Q(3.90)、F(3.66)	20.3



	経口	雌			P(3.21)、R(0.634)	
			尿	ND	B(20.7)、C(11.1)	11.3
			糞	1.19	B(11.8)、R(4.21)、C(3.89)、Q(1.69)、P(1.68)、F(0.818)	

ND：検出限界未満 /：該当なし

### b. 胆汁中代謝物

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた投与後48時間の尿及び投与後24時間の胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び胆汁中の主要代謝物は表4に示されている。

胆汁中に未変化のイソフェタミドはほとんど認められず(0.315% TAR以下)、代謝物C及びGがそれぞれ最大22.4及び38.2% TAR認められたほか、代謝物B、E、L、M、N及びOが認められた。(参照2、3)

表4 尿及び胆汁中の主要代謝物(%TAR)

標識体	投与方法	投与量(mg/kg体重)	性別	試料	イソフェタミド	代謝物
[phe- <sup>14</sup> C]イソフェタミド	単回経口	5	雄	尿	ND	B(0.676)、E(0.287)
				胆汁	ND	G(36.8)、N(8.43)、O(8.09)、C(7.73)、E(5.15)、M(2.04)、L(1.93)、B(1.28)
			雌	尿	ND	B(6.01)、C(5.19)、E(0.807)
				胆汁	0.294	G(35.4)、C(22.4)、N(3.15)、O(2.42)、E(1.79)、M(1.03)、B(0.780)
[thi- <sup>14</sup> C]イソフェタミド			雄	尿	ND	B(0.341)、E(0.221)、C(0.090)
				胆汁	0.315	G(28.2)、O(8.77)、N(7.02)、E(5.36)、B(2.81)、C(1.31)
			雌	尿	ND	C(3.46)、B(3.41)、E(0.826)
				胆汁	0.157	G(38.2)、C(19.5)、B(2.70)、N(1.95)、E(1.92)、O(1.72)、M(0.81)

ND：検出限界未満

### c. 肝臓中代謝物

分布試験[1. (1)②]において、[thi-<sup>14</sup>C]イソフェタミド投与群で得られたT<sub>max</sub>付近の肝臓を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

肝臓中の主要代謝物は表5に示されている。

肝臓中放射能の抽出率は32.7~87.4% TRRであった。未変化のイソフェタミドは認められず、代謝物B、F及びHが認められた。(参照2、4)

表 5 肝臓中の主要代謝物(%TAR)

標識体	投与方法	投与量 (mg/kg 体重 又は mg/kg 体重/日)	性別	代謝物
[thi- <sup>14</sup> C] イソフェタミド	単回 経口	5	雄	B(0.736)、F(0.184)、H(0.114)
			雌	B(2.24)
		200	雄	F(0.097)、H(0.089)、B(0.076)
			雌	B(0.238)、F(0.101)、H(0.059)
	反復 経口	5	雄	B(0.068)、F(0.026)、H(0.021)
			雌	B(0.121)、F(0.011)

ラット体内におけるイソフェタミドの主要代謝経路は、ベンゼン環 4 位の *O*-脱アルキル化による代謝物 B の生成と、代謝物 B のグルクロン酸抱合化による代謝物 E の生成であった。また、イソプロピル側鎖の酸化による代謝物 C の生成並びに代謝物 C のチオフェン環の水酸化体 F 及び G の生成が認められた。

#### ④排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]イソフェタミド若しくは[thi-<sup>14</sup>C]イソフェタミドを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を 14 日反復経口投与後、15 日目に[phe-<sup>14</sup>C]イソフェタミド若しくは[thi-<sup>14</sup>C]イソフェタミドを低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

単回経口投与群の尿及び糞中排泄率は表 6、反復経口投与群の最終投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

いずれの投与群においても雄に比べて雌で尿中排泄率が著しく高かった。糞中排泄率は雄で高かった。

単回経口投与群において、投与後 96 時間で低用量投与群では 82.1~87.0%TAR、高用量投与群では 91.5~103%TAR が尿及び糞中に排泄された。投与放射能は低用量投与群の雌で主に尿中、低用量投与群の雄及び高用量投与群の雌雄で主に糞中に排泄された。呼気中への排泄は僅か（0.010%TAR 以下）であった。排泄パターンに標識体による違いは認められなかった。

反復経口投与群において、最終投与後 96 時間で 89.5~95.4 %TAR が尿及び糞中に排泄された。投与放射能は主に糞中に排泄された。（参照 2、3）

表6 単回経口投与群の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体 投与量 (mg/kg 体重)	[phe- <sup>14</sup> C]イソフェタミド				[thi- <sup>14</sup> C]イソフェタミド			
	5		200		5		200	
性別 試料 (採取時間)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿 (0~48 hr)	9.08	43.6	6.42	17.8	9.73	47.0	3.24	9.16
糞 (0~48 hr)	49.4	25.5	73.6	45.8	44.0	27.0	84.5	79.5
尿 (0~96 hr)	10.8	46.7	7.51	22.9	12.5	50.1	3.49	10.6
糞 (0~96 hr)	71.3	38.1	95.0	70.7	72.8	36.9	88.0	81.7
合計 (0~96 hr)	82.1	84.8	103	93.6	85.3	87.0	91.5	92.3
呼気 (0~24 hr)	ND	0.008	ND	ND	ND	ND	0.010	0.002
ケージ洗浄液 <sup>a</sup> (0~96 hr)	1.90	4.33	1.62	5.87	1.73	5.69	0.836	2.77
カーカス (96 hr 後)	0.586	0.372	0.675	0.754	0.805	0.447	0.239	0.255
組織 <sup>b</sup> (96 hr 後)	8.16	0.314	3.52	2.27	5.79	1.05	0.482	0.326
うち消化管 及び内容物	7.82	0.246	3.20	2.14	5.40	0.961	0.324	0.274

<sup>a</sup>: ケージ付着物 (採取時間: 0~96 時間) を含む。

<sup>b</sup>: 消化管及び内容物を含む。

ND: 定量限界未満

表7 反復経口投与群の最終投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体 試料	[phe- <sup>14</sup> C]イソフェタミド		[thi- <sup>14</sup> C]イソフェタミド	
	雄	雌	雄	雌
尿	8.47	34.2	9.24	39.9
糞	86.9	59.6	80.3	53.0
ケージ洗浄液 <sup>a</sup>	1.33	5.78	2.48	6.52
カーカス	0.426	0.316	0.915	0.456
組織 <sup>b</sup>	1.69	0.494	6.01	0.756
うち消化管 及び内容物	1.31	0.402	5.65	0.667

<sup>a</sup>: ケージ付着物を含む。

<sup>b</sup>: 消化管及び内容物を含む。

#### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 3~6 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]イソフェタミド又は[thi-<sup>14</sup>C]イソフェタミドを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

投与後 48 時間で雄では 87.5~88.0%TAR、雌では 83.0~84.6%TAR が胆汁中に排泄された。尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] から、投与放射能は主に胆汁を

介して糞中へ排泄されると考えられた。排泄パターンに標識体による違いは認められなかった。(参照 2、3)

表 8 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体 性別 試料	[phe- <sup>14</sup> C]イソフェタミド		[thi- <sup>14</sup> C]イソフェタミド	
	雄	雌	雄	雌
尿	8.47	15.1	6.09	9.71
糞	8.57	7.72	6.73	7.97
胆汁	87.5	84.6	88.0	83.0
ケージ洗浄液 <sup>a</sup>	0.678	1.43	2.63	8.60
カーカス	1.06	0.536	2.12	0.547
消化管及び その内容物	0.285	0.353	2.54	0.232
合計	107	110	108	110

<sup>a</sup>: ケージ付着物を含む。

### ⑤腸肝循環

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット (雌雄各 7 匹) に [thi-<sup>14</sup>C] イソフェタミドを低用量で強制経口投与して投与後 72 時間に排泄された胆汁を、胆管カニューレを挿入した別の Wistar Hannover ラット (雄 5 匹、雌 4 匹) の十二指腸内に、雄で 0.5 mL/hr、雌で 0.4 mL/hr の流速で 48 時間注入し、腸肝循環試験が実施された。

投与後 48 時間の排泄率及び投与 48 時間後の体内残存率は表 9 に示されている。

尿及び胆汁中排泄率並びに肝臓及びカーカス中残存率の合計から、投与放射能は雄で 47.8%TAR、雌で 59.5%TAR が消化管から再吸収されたと考えられた。

(参照 2、5)

表 9 投与後 48 時間の排泄率及び投与 48 時間後の体内残存率 (%TAR)

性別 試料	雄	雌
	尿	8.00
糞	28.6	13.8
胆汁	35.9	42.9
肝臓	0.51	0.71
カーカス	3.40	3.36

### (2) ヤギ

泌乳期ヤギ (トッケンブルグ交雑種及びブリティッシュザーネン交雑種、各雌 1 頭) に、[phe-<sup>14</sup>C]イソフェタミド又は [thi-<sup>14</sup>C]イソフェタミドを 10.0 又は 9.8 mg/kg 飼料/日で 1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与し、尿及び糞を 1 日 1 回投

与直前に、乳汁を1日2回投与直前及び午後に採取し、最終投与23時間後にと殺し、臓器及び組織を採取して、動物体内運命試験が実施された。

残留放射能の分布は表10、試料中の総残留放射能及び代謝物は表11に示されている。

投与放射能は主に尿及び糞中に排泄された。

乳汁中の残留放射能の主要成分は未変化のイソフェタミドであり、そのほか代謝物Cが僅かに認められた。組織における残留放射能の主要成分は未変化のイソフェタミド並びに代謝物B及びCであり、代謝物B及びCの最大値はそれぞれ0.0107 µg/g (肝臓) 及び0.0618 µg/g (肝臓)であった。(参照2、6)

表10 残留放射能の分布 (%TAR)

試料		試料採取時期	[phe- <sup>14</sup> C]イソフェタミド	[thi- <sup>14</sup> C]イソフェタミド
尿		投与後1日 ~7日	32.8	35.1
糞			53.3	50.7
乳汁	脂肪画分		0.017	0.009
	水溶性画分		0.026	0.029
	合計		0.043	0.038
臓器 及び 組織	肝臓	最終投与 約23時間 後	0.323	0.384
	腎臓		0.008	0.013
	脇腹筋		0.003	0.001
	腰筋		0.001	<0.001
	大網脂肪		0.031	0.012
	腎周囲脂肪		0.035	0.005
	皮下脂肪		0.001	<0.001
	合計		0.402	0.415
ケージ洗浄液			5.26	3.33
総回収			91.8	89.5

表11 試料中の総残留放射能及び代謝物 (µg/g)

標識体	試料	総残留放射能	イソフェタミド	B	C	F	J	H
[phe- <sup>14</sup> C] イソフェ タミド	乳汁 (脂肪画分)	0.130	0.0992	ND	0.0013	ND	ND	
	乳汁 (水溶性画分)	0.011	0.0019	ND	0.0002	ND	ND	
	肝臓	0.436	0.010	0.0107	0.0287	0.0083	0.0056	
	腎臓	0.0718	0.0004	0.0029	0.0046	ND	ND	
	脂肪	0.0527	0.0328	ND	ND	ND	ND	
[thi- <sup>14</sup> C]	乳汁	0.0481	0.0123	ND	0.0025	ND		ND

イソフェ タミド	(脂肪画分)							
	肝臓	0.357	0.0070	0.0105	0.0618	0.0199		0.0041
	腎臓	0.105	ND	0.0051	0.0205	ND		ND
	脂肪	0.0133	0.0059	0.0004	0.0008	ND		ND

ND：検出限界未満 /：該当なし

### (3) ニワトリ

産卵鶏（イサ、一群雌5羽）に[phe-<sup>14</sup>C]イソフェタミド又は[thi-<sup>14</sup>C]イソフェタミドを13.5又は12.7 mg/kg飼料/日で1日1回、14日間カプセル経口投与し、卵を1日2回投与直後及び投与5～8時間後に、排泄物を1日1回採取し、最終投与23時間後にと殺し、臓器及び組織を採取して、動物体内運命試験が実施された。

残留放射能の分布は表13、試料中の総残留放射能及び代謝物は表14に示されている。

投与放射能は、最終投与後23時間に103～116%TARが排泄物中に排泄され、卵及び組織中の残留放射能は僅かであった。

各試料中の残留放射能の主要成分は代謝物B及びCであり、最大値はそれぞれ0.0089 µg/g（卵黄）及び0.0085 µg/g（肝臓）であった。（参照2、7）

表13 残留放射能の分布 (%TAR)

試料	[phe- <sup>14</sup> C]イソフェタミド	[thi- <sup>14</sup> C]イソフェタミド	
排泄物	116	103	
卵白	0.008	0.009	
卵黄	0.158	0.120	
組織 組織	腹膜脂肪 <sup>a</sup>	0.002	0.002
	腎周囲脂肪 <sup>a</sup>	<0.001	<0.001
	胸部筋肉 <sup>a</sup>	0.004	0.003
	腿部筋肉 <sup>a</sup>	0.002	0.001
	肝臓	0.041	0.038
	皮膚 <sup>a</sup>	0.002	0.001
	合計	0.051	0.045
ケージ洗浄液	1.33	1.09	
総回収	117	104	

<sup>a</sup>：組織の一部の測定値からの計算値。

表14 試料中の総残留放射能及び代謝物 (µg/g)

標識体	試料	総残留放射能	イソフェタミド	B	C	J	H
[phe- <sup>14</sup> C] イソフェタ	卵黄	0.216	0.0019	0.0089	0.006	0.0010	
	肝臓	0.207	0.0008	0.0039	0.0085	0.0048	

ミド	筋肉	0.0111	ND	0.0001	ND	ND	
	脂肪	0.0146	0.0009	0.0005	ND	ND	
	皮膚	0.0349	ND	ND	0.0006	ND	
[thi- <sup>14</sup> C] イソフェタ ミド	卵黄	0.176	0.0020	0.0031	0.0014		0.0020
	肝臓	0.180	ND	0.0050	0.0029		ND
	筋肉	0.0111	ND	ND	ND		ND
	脂肪	0.0097	0.0011	0.0004	ND		ND
	皮膚	0.0301	ND	0.0006	ND		ND

ND：検出限界未満 /：該当なし

## 2. 植物体内運命試験

### (1) レタス

レタス（品種：Saladin）に、[phe-<sup>14</sup>C]イソフェタミド又は[thi-<sup>14</sup>C]イソフェタミドをそれぞれ771又は756 g ai/haの用量で14日間隔で計3回散布処理し、最終処理18日後に成熟期のレタス（外葉部及び結球部）を採取して、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能の分布は表15、試料中の総放射能及び主要代謝物は表16に示されている。

残留放射能の大部分は表面洗浄液及び抽出画分から回収された。

標識位置、試料採取部位にかかわらず主要成分は未変化のイソフェタミドであり、結球部で代謝物Dが10.1%TRR認められたほか、代謝物B及びHが認められたが、いずれも10%TRR未満であった。（参照2、8）

表15 残留放射能の分布

標識化合物	採取部位	総残留放射能濃度 (mg/kg)	表面洗浄液 (%TRR)	抽出画分 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[phe- <sup>14</sup> C] イソフェタミド	外葉	2.56	65.1	31.3	1.7
	結球	0.065	40.5	52.2	6.0
[phe- <sup>14</sup> C] イソフェタミド	外葉	1.69	49.1	41.7	5.6
	結球	0.090	42.4	52.3	2.8

表16 試料中の総放射能及び主要代謝物(%TRR)<sup>a</sup>

標識体	試料	抽出液 <sup>a</sup>				
			イソフェ タミド	代謝物	極性 物質	未同定 代謝物 <sup>b</sup>
[phe- <sup>14</sup> C] イソフェ タミド	外葉部	96.4	72.9	D(5.3)、B(1.0)	2.8	14.0
	結球部	92.7	66.4	D(10.1)、B(3.1)	6.2	5.7
[thi- <sup>14</sup> C]	外葉部	90.8	61.8	D(6.6)、H(2.4)、B(1.5)	7.2	10.9

イソフェタミド	結球部	94.7	56.7	D(9.4)、B(3.3)、H(1.1)	11.1 <sup>c</sup>	10.0
---------	-----	------	------	----------------------	-------------------	------

<sup>a</sup>: 表面洗浄液及び抽出画分の合計値

<sup>b</sup>: 複数の成分で、単一成分の最大は 4.5%TRR

<sup>c</sup>: 複数の成分で、単一成分の最大は 6%TRR

## (2) ぶどう

ぶどう (品種: Müller Thurgau) に、[phe-<sup>14</sup>C]イソフェタミド又は[thi-<sup>14</sup>C]イソフェタミドをそれぞれ 754 又は 751 g ai/ha の用量で 13~14 日間隔で計 3 回散布し、最終処理 14 (未成熟体) 及び 43 日後 (成熟体) の果実及び茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能の分布は表 17、試料中の総放射能及び主要代謝物は表 18 に示されている。

果実中における主要成分は未変化のイソフェタミドであり、未成熟体では 55.9~62.5%TRR、成熟体では 46.0~60.1%TRR 認められた。代謝物 D が 10.0%TRR 認められたほか、代謝物 H が認められたが、10%TRR 未満であった。

茎葉中における主要成分は未変化のイソフェタミドであり、未成熟体では 56.4~58.1%TRR、成熟体では 38.2~61.1%TRR であった。代謝物 B、D 及び H が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。(参照 2、9、10)

表 17 残留放射能の分布

標識化合物	試料採取時期	採取部位	総残留放射能濃度 (mg/kg)	表面洗浄液 (%TRR)	抽出画分 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[phe- <sup>14</sup> C]イソフェタミド	未成熟体	果実	1.80	53.3	36.3	8.2
		茎葉	16.7	53.7	37.1	7.8
	成熟体	果実	0.72	31.6	56.8	9.0
		茎葉	16.9	34.0	49.5	5.5
[thi- <sup>14</sup> C]イソフェタミド	未成熟体	果実	1.19	46.9	42.9	7.5
		茎葉	17.1	49.9	35.2	0.3
	成熟体	果実	0.64	46.9	46.2	6.1
		茎葉	16.0	53.5	32.8	9.0

表 18 試料中の総放射能及び主要代謝物 (%TRR)

標識体	試料採取時期	試料	抽出液 <sup>a</sup>		代謝物	極性物質	未同定代謝物 <sup>b</sup>
			イソフェタミド				
[phe- <sup>14</sup> C]イソフェタミド	未成熟体	果実	89.6	62.5	D(5.2)	0.7	15.9
		茎葉	90.8	58.1	D(6.3)	2.5	17.7
	成熟体	果実	82.4	46.0	D(10.0)	1.6	23.1
		茎葉	83.4 <sup>c</sup>	38.2	D(4.8)	10.1 <sup>d</sup>	27.8



[thi- <sup>14</sup> C] イソフェ タミド	未成	果実	89.8	55.9	H(3.2)、D(3.1)	5.0	17.9
	熟体	茎葉	85.1	56.4	H(4.1)、D(1.9)、B(1.0)	9.1	8.9
	成熟 体	果実	84.0	60.1	D(3.4)、H(1.7)	6.0	11.1
		茎葉	78.7	61.1	H(4.0)、D(3.1)	3.9 <sup>e</sup>	5.4

- a: 表面洗浄液及び抽出画分（有機溶媒画分）の合計値  
b: 複数の成分で、単一成分の最大は 8.0%TRR  
c: 表面洗浄液及び抽出画分（有機溶媒画分及び水溶性画分）の合計値  
d: 複数の成分で、単一成分の最大は 4.3%TRR  
e: 複数の成分で、単一成分の最大は 3.1%TRR

### (3) いんげんまめ

いんげんまめ（品種：Algarve）に[phe-<sup>14</sup>C]イソフェタミド又は[thi-<sup>14</sup>C]イソフェタミドをそれぞれ 751 又は 748 g ai/ha の用量で開花初期から 8 日間隔で計 3 回散布し、最終処理直後に植物体地上部、最終処理 14 日後に茎葉、さや及び種子並びに最終処理 68 日後に茎、さや及び種子を採取して、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能の分布は表 19、試料中の総放射能及び主要代謝物は表 20 に示されている。

最終処理 68 日後の種子中において、残留放射能は表面洗浄液からは検出されず、抽出画分及び抽出残渣に認められた。その他の試料では残留放射能の大部分は表面洗浄液及び抽出画分から回収された。

茎葉（最終処理 14 日後）及び茎（最終処理 68 日後）中における残留放射能の主要成分は未変化のイソフェタミドであり、それぞれ最大で 77.1 及び 62.0%TRR であった。そのほか代謝物 B、D、H、I 及び J が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

さや及び種子中において未変化のイソフェタミドは最終処理 14 日後にはそれぞれ最大 80.8%TRR 及び 49.7%TRR であったが、最終処理 68 日後にはそれぞれ最大 36.4%TRR 及び 1.1%TRR となった。そのほか代謝物 D 及び H が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、11）

表 19 残留放射能の分布

標識化合物	試料採取時期	採取部位	総残留放射能濃度 (mg/kg)	表面洗浄液 (%TRR)	抽出画分 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[phe- <sup>14</sup> C] イソフェ タミド	処理直後	植物体地上部	22.3	61.5	37.8	0.5
	最終処理 14 日後	茎葉	10.5	60.6	36.9	1.4
		さや	0.26	46.0	52.6	1.4
		種子	0.14	53.9	44.6	1.5
	最終処理 68 日後	茎	3.27	48.6	45.4	3.2
		さや	0.21	22.3	72.6	3.6
種子		0.03	ND	32.2	20.6	

[thi- <sup>14</sup> C] イソフェ タミド	処理直後	植物体 地上部	25.5	71.4	27.8	0.7
	最終処理 14 日後	茎葉	11.6	45.1	50.6	2.5
		さや	0.41	31.7	65.0	1.4
		種子	0.40	27.6	68.8	0.7
	最終処理 68 日後	茎	4.94	58.5	34.4	3.6
		さや	0.37	15.8	76.9	2.5
		種子	0.06	ND	57.3	16.6

ND : 検出限界未満

表 20 試料中の総放射能及び主要代謝物(%TRR)

標識体	試料採 取時期	試料	抽出液 <sup>a</sup>				極性 物質	未同定 代謝物 <sup>f</sup>
			イソフェ タミド	代謝物				
[phe- <sup>14</sup> C] イソフェ タミド	処理 直後	植物体 地上部	99.3	92.6	J(0.5)		4.2	
	最終 処理 14 日後	茎葉	97.5	77.1	D(1.7)、J(0.5)	1.1	14.5	
		さや	98.6	80.8	D(4.7)	2.8	5.6	
		種子	98.5	49.7	ND	17.1	26.2	
	最終 処理 68 日後	茎	94.0	52.6	D(5.0)	7.2	27.5	
		さや	94.9	36.4	D(7.4)	26.0 <sup>c</sup>	22.3	
種子		32.2	1.1	ND	22.4	7.3		
[thi- <sup>14</sup> C] イソフェ タミド	処理 直後	植物体 地上部	99.2	91.0	H(3.3)、B(0.3)		1.7	
	最終 処理 14 日後	茎葉	95.7	76.8	H(6.6)、D(1.7)、 B(0.2)、I(0.1)	2.2	6.0	
		さや <sup>b</sup>	96.7	68.7	H(0.6)	23.9 <sup>d</sup>	1.8	
		種子	96.4	28.0	H(0.9)	28.1	36.7	
	最終 処理 68 日後	茎	92.9	62.0	D(4.8)、H(4.6)、B(1.1)	4.5	12.8	
		さや <sup>b</sup>	92.7	18.2	ND	49.1 <sup>e</sup>	23.9	
種子		57.3	0.5	ND	50.5	4.8		

<sup>a</sup>: 表面洗浄液及び抽出画分の合計値

<sup>b</sup>: 最終処理 14 日及び 68 日後では代謝物 D の同定は実施されなかった。

<sup>c</sup>: 複数の成分で、単一成分の最大は 11%TRR

<sup>d</sup>: 複数の成分で、単一成分の最大は 6%TRR

<sup>e</sup>: 複数の成分で、単一成分の最大は 12%TRR

<sup>f</sup>: 複数の成分で、単一成分の最大は 7.4%TRR

/: 該当なし ND : 検出限界未満

植物におけるイソフェタミドの主要代謝経路は、ベンゼン環 4 位の *o*-脱アルキル化による代謝物 B の生成、代謝物 B のグルコース抱合化による代謝物 D の生成並びにベンゼン環及びチオフェン環構造間の開裂による代謝物 H 及び J の生成であると考えられた。

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験①

壤質砂土（米国）の水分含量を容水量 pF 2 に調整し、20±2℃の暗条件下で 14 日間プレインキュベートした後、[phe-<sup>14</sup>C]イソフェタミド又は[thi-<sup>14</sup>C]イソフェタミドを 1 mg/kg 乾土（750 g ai/ha 相当）となるように添加し、20±2℃の暗条件下で最長 120 日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤中放射能の抽出画分における経時的推移は表 21、土壤中分解物の経時的推移は表 22 に示されている。

抽出性放射能は経時的に減少し、それに伴い結合残渣及び <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が増加した。

非滅菌土壤中では、未変化のイソフェタミドが処理 0 日後の 97.9～98.4%TAR から 120 日後には 16.0～16.3%TAR と減少し、分解物 B が最大 9.2%TAR（処理 30 日後）認められたほか、分解物 C、H 及び I が認められた。イソフェタミドの推定半減期は 40 日と算出された。

滅菌土壤中では、イソフェタミドはほとんど分解を受けず、処理 120 日後に 95.2%TAR 認められた。（参照 2、12）

表 21 好氣的土壤中放射能の抽出画分における経時的推移 (%TAR)

経過日数 (日)	[phe- <sup>14</sup> C]イソフェタミド			[thi- <sup>14</sup> C]イソフェタミド		
	抽出画分	結合残渣	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	抽出画分	結合残渣	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>
0	99.1	0.1	/	99.0	0.1	/
3	98.3	1.7	0.3	95.5	1.8	0.8
7	94.5	4.5	0.6	91.1	4.9	1.8
14	91.2	6.8	1.9	86.0	7.7	3.6
30	78.5	15.4	5.1	74.8	14.4	8.9
59	60.7	25.3	11.5	55.5	22.1	17.9
92	48.8	30.8	17.6	42.0	27.5	27.1
120	41.4	32.7	22.6	36.1	28.4	31.4
120 (滅菌)	96.6	0.5	ND	/	/	/

ND：検出限界未満 /：該当なし

表 22 土壤中分解物の経時的推移 (%TAR)

経過日数 (日)	[phe- <sup>14</sup> C]イソフェタミド			[thi- <sup>14</sup> C]イソフェタミド				
	イソフェ タミド	B	C	イソフェ タミド	B	C	H	I
0	98.4	ND	ND	97.9	0.3	ND	ND	ND
3	94.6	2.5	ND	90.4	3.5	1.0	ND	ND
7	89.6	3.2	0.8	85.8	3.3	0.7	ND	ND
14	75.7	7.5	1.5	76.5	6.4	1.2	0.5	ND
30	56.3	9.0	0.4	55.0	9.2	0.6	ND	1.6
59	34.0	9.0	ND	29.9	8.6	ND	ND	2.2

92	22.6	7.8	ND	19.9	6.9	ND	ND	0.6
120	16.3	6.4	ND	16.0	5.9	ND	ND	ND
120(滅菌)	95.2	ND	ND					

ND：検出限界未満 /：該当なし

## (2) 好氣的土壤中運命試験②

砂壤土（ドイツ）並びに微砂質壤土及び砂土（ともに英国）の水分含量を容水量 pF 2 に調整し、[phe-<sup>14</sup>C]イソフェタミドを 1 mg/kg 乾土（750 g ai/ha 相当）となるように添加し、20±2℃の暗条件下で最長 120 日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤中放射能の抽出画分における経時的推移は表 23、土壤中分解物の経時的推移は表 24、推定半減期は表 25 に示されている。

抽出性放射能は経時的に減少し、それに伴い結合残渣及び<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>が増加した。いずれの土壤においても未変化のイソフェタミドは経時的に減少し、処理 120 日後には 7.3~23.6% TAR であった。分解物として B 及び C が認められ、それぞれ最大 7.5% TAR 及び 3.7% TAR であった。（参照 2、13）

表 23 好氣的土壤中放射能の抽出画分における経時的推移 (%TAR)

経過 日数 (日)	砂壤土			微砂質壤土			砂土		
	抽出 画分	結合 残渣	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	抽出 画分	結合 残渣	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	抽出 画分	結合 残渣	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>
0	98.9	0.1		99.7	0.2		101	0.1	
3	94.2	3.5	0.2	94.1	3.9	0.4	96.6	2.3	0.2
7	89.3	8.8	0.9	88.4	8.9	1.1	91.2	5.6	0.4
14	75.9	19.2	3.0	81.7	13.5	2.7	86.8	9.8	1.5
30	47.1	38.1	8.6	69.4	23.0	6.4	76.3	15.8	3.9
59	28.8	51.0	16.0	53.1	31.5	12.9	54.9	32.6	9.4
92	22.6	53.8	19.7	44.7	35.2	17.5	38.8	41.2	15.9
120	18.4	53.6	23.6	34.7	38.9	22.9	32.9	43.3	16.5

/：該当なし

表 24 土壤中分解物の経時的推移 (%TAR)

経過 日数 (日)	砂壤土			微砂質壤土			砂土		
	イソフェ タミド	B	C	イソフェ タミド	B	C	イソフェ タミド	B	C
0	98.5	ND	ND	99.0	ND	ND	100	0.1	ND
3	92.0	0.6	1.0	89.7	2.1	2.1	95.1	ND	ND
7	80.0	2.3	3.7	78.2	4.5	3.3	87.1	0.5	2.4
14	66.7	4.8	2.8	68.3	6.2	3.6	81.8	2.0	2.9
30	32.2	2.9	1.6	51.9	7.0	2.4	66.5	2.8	3.5

59	15.7	1.7	0.9	32.3	7.5	1.9	44.8	2.3	1.2
92	11.3	1.1	1.0	23.7	7.0	1.6	31.6	1.6	0.6
120	7.3	1.3	0.8	14.1	5.6	1.2	23.6	1.3	ND

ND：検出限界未満

表 25 イソフェタミドの推定半減期（日）

土性	砂壤土	微砂質壤土	砂土
推定半減期	22	39	55

好氣的土壤中におけるイソフェタミドの主要分解経路は、イソプロピル側鎖の酸化による分解物 C の生成、ベンゼン環 4 位の側鎖のエーテル結合の開裂による分解物 B の生成及びアミド基の窒素とジメチル化炭素間の開裂による分解物 H の生成とその後の H のアミド基の加水分解による分解物 I の生成を介して、最終的に CO<sub>2</sub> 又は土壤結合残渣を生成するものと考えられた。

### (3) 土壤吸脱着試験

5 種類の土壤 [壤質砂土及び壤土（ともに米国）、壤土/微砂質壤土及び埴壤土（ともに英国）並びに火山灰土・砂壤土（埼玉）] を用いたイソフェタミドの土壤吸脱着試験が実施された。

各土壤における Freundlich の吸着係数及び脱着係数は表 26 に示されている。（参照 2、14）

表 26 各土壤における Freundlich の吸着係数及び脱着係数

土壤	採取地	K <sup>ads</sup>	K <sup>adsoc</sup>	K <sup>des</sup>	K <sup>desoc</sup>
壤質砂土	米国	6.56	597	9.12	829
壤土	米国	17.2	592	22.7	783
壤土/微砂質壤土	英国	20.8	533	25.4	650
埴壤土	英国	13.7	274	16.7	334
火山灰土・砂壤土	埼玉	14.9	450	19.9	601

K<sup>ads</sup>： Freundlich の吸着係数、K<sup>adsoc</sup>：有機炭素含有率により補正した吸着係数

K<sup>des</sup>： Freundlich の脱着係数、K<sup>desoc</sup>：有機炭素含有率により補正した脱着係数

### (4) 土壤表面光分解試験

シルト質壤土（英国）の乾燥土壤及び水分含量を容水量 pF 2 とした湿潤土壤に、[phe-<sup>14</sup>C]イソフェタミド又は[thi-<sup>14</sup>C]イソフェタミドを 31 mg/kg 乾土（750 g ai/ha 相当）となるように添加し、キセノン光（光強度：24.1～26.0 W/m<sup>2</sup>、波長：290 nm 未満をカット）を 20±2℃で 30 日間照射して土壤表面光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

推定半減期は表 27 に示されている。

光照射区において、イソフェタミドは湿潤土壤中では処理直後の 97.7～

98.9%TAR から 30 日後には 62.7~71.5%TAR まで減少した。分解物として B、C、H、I 及び J が、それぞれ最大で 2.8、1.7、0.7、1.5 及び 4.7%TAR 認められた。

暗所対照区において、イソフェタミドの分解は比較的穏やかであり、処理直後の 97.7~98.9%TAR から 30 日後には 70.1~75.0%TAR まで減少した。認められた主な分解物は光照射区と同様であった。

乾燥土壌中において、イソフェタミドは光照射区で処理直後の 95.0~97.9%TAR から 30 日後には 78.8~81.9%TAR まで減少した。分解物は C を除き、湿潤土壌中の光照射区と同様であった。乾燥土壌中の暗所対照区において、イソフェタミドの分解はほとんど認められず、処理 30 日後に 95.7~96.3%TAR 認められた。(参照 2、15)

表 27 イソフェタミドの推定半減期 (日)<sup>a</sup>

土壌条件	キセノン光		自然太陽光 (北緯 35 度、4~6 月)	
	光照射区	暗所区	光照射区	暗所区
乾燥	134	— <sup>b</sup>	435	— <sup>b</sup>
湿潤	57	72	185	— <sup>c</sup>
	267 <sup>d</sup>		867 <sup>d</sup>	

<sup>a</sup>: 両標識体の結果から算出された。

<sup>b</sup>: 算出不能

<sup>c</sup>: 計算されなかった。

<sup>d</sup>: 光照射区から暗所対照区の分解を差し引きした値から算出された半減期

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[phe-<sup>14</sup>C]イソフェタミドを 3 mg/L となるように添加し、50 ± 0.5°C で 5 日間、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

イソフェタミドは、いずれの緩衝液中においても安定で、25°C における半減期は 1 年以上と推定された。(参照 2、16)

##### (2) 水中光分解試験

pH 7.1 の滅菌自然水 (英国) 及び pH 7.0 ± 0.2 の滅菌リン酸緩衝液に、[phe-<sup>14</sup>C]イソフェタミド又は [thi-<sup>14</sup>C]イソフェタミドを 3 mg/L となるように添加し、キセノン光 (光強度: 25.3 W/m<sup>2</sup>、波長: 290 nm 未満をカット) を 25 ± 2°C で最長 30 日間照射して水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

推定半減期は表 28 に示されている。

光照射区において、イソフェタミドは処理直後の 94.6~96.5%TAR から 10 日

後には 1.4～3.7% TAR まで減少し、30 日後にはいずれの試料においても 0.3% TAR 未滿となった。検出された主な分解物は、H、I 及び J であり、それぞれ最大で 35.6、7.1 及び 79.7% TAR 認められた。

暗所対照区において、イソフェタミドは処理 30 日後においても 92.9～98.0% TAR 認められ、ほとんど分解されなかった。(参照 2、17)

表 28 イソフェタミドの推定半減期 (日)

標識化合物	試験系	キセノン光	自然太陽光 (北緯 35 度、4～6 月)
[phe- <sup>14</sup> C] イソフェタミド	リン酸緩衝液	2.00	6.60
	滅菌自然水	1.38	4.55
[thi- <sup>14</sup> C] イソフェタミド	リン酸緩衝液	1.61	5.31
	滅菌自然水	1.43	4.72

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土 (茨城) 及び沖積土・壤土 (高知) を用いて、イソフェタミド並びに分解物 B、H 及び J を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 29 に示されている。(参照 2、18)

表 29 土壌残留試験成績

試験	濃度 <sup>a</sup>	土壌	推定半減期 (日)	
			イソフェタミド	イソフェタミド+ 分解物 B+H+J
ほ場 試験	畑地 1,080 g ai/ha	火山灰土・壤土	62.1	66.6
		沖積土・壤土	15.3	17.6

<sup>a</sup>: 36.0%フロアブル剤

## 6. 作物残留試験

### (1) 作物残留試験

#### ①国内

果実、野菜等を用いてイソフェタミド及び代謝物 D を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

イソフェタミドの最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫したサラダ菜 (茎葉) の 13.0 mg/kg であった。代謝物 D の最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫したぶどう果実 (小粒種) の 0.29 mg/kg であった。(参照 2、19)

#### ②海外

いちごを用いてイソフェタミド及び代謝物 D を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。

イソフェタミドの最大残留値は、最終散布当日に収穫したいちご果実の 3.05

mg/kg であった。代謝物 D の最大残留値は、最終散布当日に収穫したいちご果実の 0.028 mg/kg であった。(参照 52)

## (2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いてイソフェタミドを暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 30 に示されている(別紙 5 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からイソフェタミドが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 30 食品中より摂取されるイソフェタミドの推定摂取量

	国民平均 (体重: 55.1 kg)	小児(1~6 歳) (体重: 16.5 kg)	妊婦 (体重: 58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重: 56.1 kg)
摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	190	106	251	198

## 7. 一般薬理試験

ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 31 に示されている。(参照 2、20)

表 31 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無 作用量 (mg/kg 体重)	最小作 用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢 神経 系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3	0、500、2,000 (経口 <sup>a</sup> )	2,000	—	影響なし
	一般状態 (FOB 法)	SD ラット	雌雄 各 5	0、500、2,000 (経口 <sup>a</sup> )	2,000	—	影響なし
呼吸 及び 循環 器系	呼吸	SD ラット	雄 5	0、500、2,000 (経口 <sup>a</sup> )	2,000	—	影響なし
	血圧及び 心拍数	SD ラット	雄 5	0、500、2,000 (経口 <sup>a</sup> )	2,000	—	影響なし
消化 器系	炭末 輸送能	SD ラット	雄 8	0、500、2,000 (経口 <sup>a</sup> )	2,000	—	影響なし



- : 検体を 1%CMC ナトリウム水溶液に懸濁した。
- : 最小作用量は設定できず。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

イソフェタミド (原体) のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 32 に示されている。(参照 2、21~23)

表 32 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 <sup>■</sup>	SD ラット 雌 6 匹	/		>2,000 症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar Hannover ラット 雌雄各 3 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>4.82	>4.82	

- : 毒性等級法による評価
- /: 該当なし

代謝物 D を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 33 に示されている。(参照 2、24)

表 33 急性経口毒性試験概要 (代謝物 D)

動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
SD ラット 雌 6 匹	/		>2,000 2,000 mg/kg 体重投与群で鎮静、呼吸緩徐、眼瞼下垂及び流涎 死亡例なし

- : 毒性等級法による評価
- /: 該当なし

### (2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) に、イソフェタミドを 0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかった。無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 2、25)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

イソフェタミド (原体) の NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が

実施された。

その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められた。この刺激性は洗眼により軽減化された。皮膚に対して刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) 及び CBA/J マウスを用いた皮膚感作性試験 (局所リンパ節試験) が実施され、結果はいずれも陰性であった。(参照 2、26~29)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、1,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 34 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 34 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.65	68.9	637
	雌	7.83	78.0	741

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 6.65 mg/kg 体重/日、雌: 7.83 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、30)

表 35 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ APTT 及び PT 延長</li> <li>・ GGT、T.Chol、Glob、TP 及び ALT 増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ APTT 延長</li> <li>・ GGT、T.Chol、TG、Glob 及び TP 増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・ 副腎皮質束状帯細胞肥大</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量<sup>2</sup>増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>: 1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、1,000 及び 8,000

<sup>2</sup> 体重比重量のことを比重量という (以下同じ。)

ppm：平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 36 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13	129	1,070
	雌	16	161	1,310

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄:129 mg/kg 体重/日、雌:161 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、31)

表 37 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Alb 及び A/G 比減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Alb 及び A/G 比減少</li> <li>・ ALT 増加</li> <li>・ 肝及び副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 門脈周囲性肝細胞肥大(好酸性変化を伴う。)</li> <li>・ 副腎皮質細胞肥大</li> </ul>
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体:0、100、1,000 及び 10,000 ppm:平均検体摂取量は表 38 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 38 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.95	29.3	301
	雌	3.07	32.7	314

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄:2.95 mg/kg 体重/日、雌:3.07 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、32)

表 39 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>§</sup></li> <li>・TG 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>§§</sup></li> <li>・副腎束状帯空胞化<sup>§§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・GGT 及び TG 増加</li> <li>・Alb 減少</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>§§</sup></li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加<sup>§§§</sup></li> <li>・Alb 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>§§§</sup></li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、持続的に観察されたことから検体投与の影響と判断した。

§§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

§§§：1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

#### (4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、500、3,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 40 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	3,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	34	207	1,050
	雌	40	245	1,210

本試験において、15,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制（投与 0～7 日）が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 3,000 ppm（207 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 15,000 ppm（1,210 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、33）

#### (5) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、34）

### 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1 年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 21 匹）を用いた混餌（原体：0、30、

100、500 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 41 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 41 1 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.39	4.68	22.7	237
	雌	1.82	5.92	30.0	311

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

雄の全投与群において甲状腺の絶対及び比重量の増加傾向が認められたが、30 から 500 ppm 群における変化は、同系統のラットに自然発生する甲状腺ろ胞上皮細胞水腫性変性が原因であることから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、び慢性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄: 22.7 mg/kg 体重/日、雌: 30.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、35)

表 42 1 年間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 減少</li> <li>・ HDW 増加</li> <li>・ PT 及び APTT 延長</li> <li>・ GGT 及び T.Chol 増加</li> <li>・ 肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 門脈周囲性肝細胞脂肪化</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 肝細胞質内好酸性封入体</li> <li>・ 腎尿管好塩基性変化</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb 及び MCH 減少</li> <li>・ RDW 及び HDW 増加</li> <li>・ APTT 延長</li> <li>・ TG、TP、Glob、GGT 及び、T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 甲状腺絶対<sup>§</sup>及び比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

## (2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、60、200 及び 6,000 ppm : 平均検体摂取量は表 43 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 43 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	200 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.61	5.34	166
	雌	1.57	5.58	178

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 5.34 mg/kg 体重/日、雌: 5.58 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、36)

表 44 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ ALP、GGT、T.Chol 及び TG 増加</li> <li>・ Alb 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 及び TG 増加<sup>§</sup></li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

### (3) 2 年間発がん性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 51 匹) を用いた混餌 (原体: 0、30、100、500 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 45 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 45 2 年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.21	4.07	20.3	210
	雌	1.55	5.02	26.1	263

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄: 20.3 mg/kg 体重/日、雌: 26.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、37)

表 46 2 年間発がん性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 肝細胞質内好酸性封入体</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及びろ胞嚢胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝細胞褐色色素沈着(リポフスチン)</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 51 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、800 及び 4,000/3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 47 参照) 投与による 78 週間発がん性試験が実施された。

表 47 78 週間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	800 ppm	3,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12	92		502
	雌	14	118	431	

/: 該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (12 mg/kg 体重/日)、雌で 800 ppm (118 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、38)

表 48 78 週間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000/3,000 ppm	・ 副腎及び肝絶対及び比重量増加	・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量増加
800 ppm 以上	・ 体重増加抑制	800 ppm 以下
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、1,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 49 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 49 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	5.76	57.1	594
		雌	8.85	90.5	908
	F <sub>1</sub> 世代	雄	6.02	60.1	643
		雌	8.69	89.1	906

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

10,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 児動物雌において、膈開口遅延が認められたが、哺育

期の体重増加抑制による発育遅延の影響であると考えられた。

また、1,000 ppm 以上投与群の F<sub>2</sub> 児動物において合指/失指を含む複合奇形が認められたが、対照群においても同様の奇形が観察されていることから、奇形が認められた腹の親動物を試験から除外し、複合奇形の遺伝的変異の関与の検討 [12. (2)] が実施された。

本試験において、親動物では 10,000 ppm 投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等、児動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 1,000 ppm (P 雄 : 57.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 60.1 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (P 雌 : 8.85 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 8.69 mg/kg 体重/日)、児動物で 1,000 ppm (P 雄 : 57.1 mg/kg 体重/日、P 雌 : 90.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 60.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 89.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、39)

表 50 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
	1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・肝絶対及び比重量増加	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・肝絶対及び比重量増加
	100 ppm		毒性所見なし		
児動物	10,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・胸腺絶対及び比重量減少</li> </ul>	・体重増加抑制
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

## (2) 複合奇形の遺伝的変異の関与の検討

ラットを用いた 2 世代繁殖試験 [12. (1)] の F<sub>2</sub> 児動物で外表奇形が認められた対照群、1,000 及び 10,000 ppm 投与群から得られた F<sub>1</sub> 親動物の雌雄又は F<sub>1</sub> 親動物の雄及び奇形児が認められた腹の F<sub>2</sub> 正常雌をそれぞれ交配して後代への影響が検討された。

F<sub>1</sub> 親動物雌雄の交配による奇形 (合指/失指) 児数は表 51、F<sub>1</sub> 親動物雄及び F<sub>2</sub> 離乳児雌の交配による奇形 (合指/失指) 児数は表 52 に示されている。



F<sub>1</sub> 親動物雌雄の交配並びに F<sub>1</sub> 親動物雄及び F<sub>2</sub> 離乳児雌の交配における合指/失指を含む複合奇形児の発生頻度は、奇形が認められた腹当たり 20.5~23.4%であり、複合奇形が単一の常染色体上の劣性遺伝子に由来すると仮定した場合の出現頻度の期待値とよく一致した。

奇形児においては、合指/失指のほか、肺の分葉異常、脾臓の小型化、腎臓の欠損、子宮の欠損並びに前肢及び後肢の指節骨融合が共通して認められた。

本試験の結果から、2 世代繁殖試験 [12. (1)] の F<sub>2</sub> 児動物で認められた複合奇形は、常染色体上の単一劣性遺伝子によるものであり、検体投与の影響ではないと考えられた。(参照 2、48)

表 51 F<sub>1</sub> 親動物雌雄の交配による奇形 (合指/失指) 児数

雄×雌	産児数	奇形児数			正常児数		
		雄	雌	合計	雄	雌	合計
対照群×1,000 ppm 投与群	9	1	0	1	3	5	8
対照群×10,000 ppm 投与群	15	2	3	5	4	6	10
10,000 ppm 投与群×対照群	15	2	0	2	6	7	13
合計	39	5	3	8 (20.5%)	13	18	31

表 52 F<sub>1</sub> 親動物雄及び F<sub>2</sub> 離乳児雌の交配による奇形 (合指/失指) 児数

雄×雌	交配組数	奇形が認められた腹数	産児数合計	奇形が認められた腹の内訳			
				奇形児数			正常児数
				雄	雌	合計	合計
対照群×1,000 ppm 投与群	4	1	12	1	0	1	11
対照群×10,000 ppm 投与群	5	2	31	3	3	6	25
10,000 ppm 投与群×対照群	4	3	34	4	7	11	23
合計	13	6 (46.2%)	77	8	10	18 (23.4%)	59

### (3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で肝絶対重量増加傾向及び比重量増加が認められた。胎児では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で左側臍動脈がみられたが、発生頻度 (3.3%) は試験実施機関の背景データ (0.0~4.5%) の範囲内であったため、検体投与の影響であるとは考えられなかった。

本試験における無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(参照 2、40)

#### (4) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日で体重減少 (妊娠 6~9 日)、体重増加抑制 (妊娠 6~12 日以降)、摂餌量減少 (妊娠 6~9 日) 並びに肝絶対及び比重量増加が認められ、胎児では検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、41)

#### 1.3. 遺伝毒性試験

イソフェタミド (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 53 に示されているとおり、全て陰性であったことから、イソフェタミドに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、42~45)

表 53 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	① 61.7~5,000 µg/プレート (+/-S9) ② 313~5,000 µg/プレート (-S9) 156~5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL)	① 33.3~900 µg/mL (-S9、6 時間処理) ② 16.7~450 µg/mL (+S9、6 時間処理) ③ 16.7~450 µg/mL (-S9、24 時間処理) ④ 3.3~90 µg/mL (-S9、48 時間処理)	陰性
	遺伝子突然変異試験 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+</sup> )	① 2.8~225 µg/mL (+/-S9、3 時間処理) ② 14.1~225 µg/mL (+/-S9、3 時間処理)	陰性

<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (一群雄 5 匹) (骨髓細胞)	① 500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重、単回経口投与(投与 24 時間後に標本作製) ② 2,000 mg/kg 体重、単回経口 投与(投与 48 時間後に標本 作製)	陰性
----------------	------	--------------------------------	---	----

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として植物由来の代謝物 D の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 54 に示されているとおり陰性であった。(参照 2、46)

表 54 遺伝毒性試験概要 (代謝物 D)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	61.7~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1.4. その他の試験

##### (1) 肝臓及び甲状腺への影響試験 (ラット)

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)], 1 年間慢性毒性試験[11. (1)] 及び 2 年間発がん性試験 [11. (3)] において認められた肝臓のび慢性肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞上皮細胞肥大の発現メカニズムを検討するため、Wistar Hannover ラット(一群雄 8 匹)を用いた 28 日間混餌(原体:0、5,000 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 55 参照) 投与による肝臓及び甲状腺への影響試験が実施された。

表 55 肝臓及び甲状腺への影響試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群	5,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	432	1,300

肝薬物代謝酵素指標は表 56、甲状腺機能に関わる血清ホルモンは表 57 に示されている。

肝臓においては、両投与群で肝絶対及び比重量増加、び慢性肝細胞肥大並びにミクロソーム蛋白量、P450 及び UDPGT 活性の増加が認められた。甲状腺においては、両投与群で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、T<sub>4</sub> の減少傾向及び TSH の増加傾向が認められた。

以上の結果から、本剤の投与により肝薬物代謝酵素活性が増加し、肝重量の増加及びび慢性肝細胞肥大を起こすことが示唆された。また、UDPGT 活性の亢進

により T<sub>4</sub> の血中濃度が減少し、TSH 分泌が増加して甲状腺ろ胞細胞肥大を起すことが示唆された。(参照 51)

表 56 肝薬物代謝酵素指標

投与群		5,000 ppm	15,000 ppm
ミクロソーム蛋白量		↑116	↑132
P450		↑124	↑132
UDPGT 活性	4-ニトロフェノール	↑213	↑247
	4-ヒドロキシビフェニル	↑286	↑363

Dunnett 検定 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表した。

表 57 甲状腺機能に関わる血清ホルモン

投与群	5,000 ppm	15,000 ppm
T <sub>4</sub>	88	↓85
TSH	170	145

Dunnett 検定 ↑↓: P<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表した。

## (2) 28 日間免疫毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,000、3,000 及び 7,000 ppm: 平均検体摂取量は表 58 参照) 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照としてシクロホスファミドを投与 22 日後から 5 日間連続で強制経口 (20 mg/kg 体重/日) 投与する群が設定された。

表 58 28 日間免疫毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群	1,000 ppm	3,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	197	644	1,380

本試験において、7,000 ppm 投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は 3,000 ppm (644 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下で免疫毒性は認められなかった。(参照 2、47)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「イソフェタミド」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  で標識したイソフェタミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後の吸収率は、少なくとも 97.7% と算出された。投与放射能は低用量単回経口投与群の雌で主に尿中、低用量単回経口投与群の雄並びに低用量反復経口投与群及び高用量単回経口投与群の雌雄で主に糞中に排泄された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、 $T_{\max}$  付近において肝臓で高かった。尿、糞、胆汁及び肝臓中の主な代謝物として B、C、E、F 及び G が認められた。

$^{14}\text{C}$  で標識したイソフェタミドの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、主要成分として未変化のイソフェタミドのほか、代謝物 B、C、F、J 及び H が認められ、ヤギの肝臓で代謝物 C が最大で 0.0618  $\mu\text{g/g}$  認められたほかはいずれも 0.03  $\mu\text{g/g}$  未満と僅かであった。

$^{14}\text{C}$  で標識したイソフェタミドを用いた植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として D（レタス結球部及びぶどう果実）が認められた。

イソフェタミド及び代謝物 D を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、国内におけるイソフェタミドの最大残留値は、サラダ菜（茎葉）の 13.0 mg/kg、代謝物 D の最大残留値は、ぶどう果実（小粒種）の 0.29 mg/kg、海外におけるイソフェタミド及び代謝物 D の最大残留値は、いずれもいちご果実の 3.05 mg/kg 及び 0.028 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、イソフェタミド投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）及び甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大等）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として D が認められ、ラットを用いた動物体内運命試験においては認められなかったが、代謝物 D は代謝物 B のグルコース抱合体であり、代謝物 B はラットでも認められていることから、農産物中の暴露評価対象物質をイソフェタミド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 59 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 60 にそれぞれ示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 2.95 mg/kg 体重/日であり、この試験の最小毒性量は 29.3 mg/kg 体重/日であった。一方、より長期の試験であるイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験では無毒性量として 5.34 mg/kg 体重/日 が得られている。食品安全委員会は、得られた毒性所見を検討した結果、イヌにおける無毒性量は 5.34 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると判断し、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.053 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、イソフェタミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 300 mg/kg 体重/日

であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 3 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.053 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5.34 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~27 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	300 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<参考>

<EFSA>

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.57 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~27 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 53)

表 59 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、1,000、 10,000 ppm 雄：0、6.65、 68.9、637 雌：0、7.83、 78.0、741	雄：6.65 雌：7.83	雄：68.9 雌：78.0	雌雄：び慢性肝 細胞肥大等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、500、3,000、 15,000 ppm 雄：0、34、207、 1,050 雌：0、40、245、 1,210	雄：207 雌：1,210	雄：1,050 雌：—	雄：体重増加抑 制 雌：毒性所見な し  (亜急性神経毒 性は認められな い)
	1年間 慢性毒性 試験	0、30、100、 500、5,000 ppm 雄：0、1.39、 4.68、22.7、237 雌：0、1.82、 5.92、30.0、311	雄：22.7 雌：30.0	雄：237 雌：311	雌雄：肝絶対及 び比重量増加、 び慢性肝細胞肥 大等
	2年間 発がん性 試験	0、30、100、 500、5,000 ppm 雄：0、1.21、 4.07、20.3、210 雌：0、1.55、 5.02、26.1、263	雄：20.3 雌：26.1	雄：210 雌：263	雌雄：甲状腺ろ 胞上皮細胞肥大 等  (発がん性は認 められない)
	2世代 繁殖試験	0、100、1,000、 10,000 ppm P雄：0、5.76、 57.1、594 P雌：0、8.85、 90.5、908 F <sub>1</sub> 雄：0、6.02、 60.1、643 F <sub>1</sub> 雌：0、8.69、 89.1、906	親動物 P雄：57.1 P雌：8.85 F <sub>1</sub> 雄：60.1 F <sub>1</sub> 雌：8.69  児動物 P雄：57.1 P雌：90.5 F <sub>1</sub> 雄：60.1 F <sub>1</sub> 雌：89.1	親動物 P雄：594 P雌：90.5 F <sub>1</sub> 雄：643 F <sub>1</sub> 雌：89.1  児動物 P雄：594 P雌：908 F <sub>1</sub> 雄：643 F <sub>1</sub> 雌：906	親動物 雌雄： 肝絶対及び比重 量増加等 児動物 雌雄：体重増加 抑制等  (繁殖能に対す る影響は認めら れない)
	発生毒性 試験	0、100、300、 1,000	母動物：300 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：—	母動物：肝絶対 重量増加傾向及 び比重量増加 胎児：毒性所見 なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
					(催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、1,000、 8,000 ppm 雄：0、13、129、 1,070 雌：0、16、161、 1,310	雄：129 雌：161	雄：1,070 雌：1,310	雌雄：肝絶対及 び比重量増加等
	78週間 発がん性 試験	0、100、800、 3,000(雌)、 4,000(雄) ppm 雄：0、12、92、 502 雌：0、14、118、 431	雄：12 雌：118	雄：92 雌：431	雌雄：体重増加 抑制等  (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、300、 1,000	母動物：300 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：—	母動物：体重増 加抑制等 胎児：毒性所見 なし  (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、1,000、 10,000 ppm 雄：0、2.95、 29.3、301 雌：0、3.07、 32.7、314	雄：2.95 雌：3.07	雄：29.3 雌：32.7	雌雄：ALP 増加 等
	1年間 慢性毒性 試験	0、60、200、 6,000 ppm 雄：0、1.61、 5.34、166 雌：0、1.57、 5.58、178	雄：5.34 雌：5.58	雄：166 雌：178	雌雄：肝絶対及 び比重量増加、 小葉中心性肝細 胞肥大等
ADI			NOAEL：5.34 SF：100 ADI：0.053		
ADI 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験		

—：最小毒性量は設定できなかった。

<sup>1)</sup>：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量



表 60 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重/日)
ウサギ	発生毒性	0、100、300、1,000	母動物：300 母動物：体重及び摂餌量減少（妊娠 6～9 日）
ARfD			NOAEL：300 SF：100 ARfD：3
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	4HP	<i>N</i> -[1,1-dimethyl-2-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide
C	PPA	2-{3-methyl-4-[2-methyl-2-(3-methylthiophene-2-carboxamido)propionyl]phenoxy}propanoic acid
D	GPTC	<i>N</i> -{1,1-dimethyl-2-[4-(β-D-glucopyranosyl)oxy-2-methylphenyl]-2-oxoethyl}-3-methylthiophene-2-carboxamide
E	M3	<i>N</i> -{1,1-dimethyl-2-[4-(β-D-glucuronyl)oxy-2-methylphenyl]-2-oxoethyl}-3-methylthiophene-2-carboxamide
F	5-HPPA	2-{3-methyl-4-[2-methyl-2-(5-hydroxy-3-methylthiophene-2-carboxamido)propionyl]phenoxy}propanoic acid
G	4-HPPA	2-{3-methyl-4-[2-methyl-2-(4-hydroxy-3-methylthiophene-2-carboxamido)propionyl]phenoxy}propanoic acid
H	3-MTCAM	3-methylthiophene-2-carboxamide
I	3-MTCA	3-methylthiophene-2-carboxylic acid
J	IBA	2-methyl-4-isopropoxybenzoic acid
K	M6	Hydroxylated 2-methyl-4-isopropoxybenzoic acid
L	M1	Sulfonylated 2-{3-methyl-4-[2-methyl-2-(3-methylthiophene-2-carboxamido)propionyl]phenoxy}propanoic acid
M	M2	Hydroxylated <i>N</i> -{1,1-dimethyl-2-[4-(β-D-glucuronyl)oxy-2-methylphenyl]-2-oxoethyl}-3-methylthiophene-2-carboxamide
N	M5	Glucuronide of <i>N</i> -[1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy- <i>o</i> -tolyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide
O	M7	Glucuronide of <i>N</i> -[1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy- <i>o</i> -tolyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide
P	M9	Methoxylated <i>N</i> -[1,1-dimethyl-2-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide
Q	M10	Hydroxylated <i>N</i> -[1,1-dimethyl-2-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide
R	M11	Hydroxylated <i>N</i> -[1,1-dimethyl-2-(4-isopropoxy- <i>o</i> -tolyl)-2-oxoethyl]-3-methylthiophene-2-carboxamide

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACN	アセトニトリル
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP) ]
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HDW	ヘモグロビン濃度分布幅
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
Mon	単球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
P450	チトクローム P450
RDW	赤血球分布幅
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>4</sub>	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ

<別紙 3 : 作物残留試験成績 (国内) >

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イソフェタミド		代謝物 D	
					社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (露地) (乾燥子実) 平成 23 年度	1	427	2	3 <sup>a</sup>	0.24	0.24	<0.01	<0.01
			2	7 <sup>a</sup>	0.11	0.11	<0.01	<0.01
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	480	2	3 <sup>a</sup>	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			2	7 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
あずき (露地) (乾燥子実) 平成 23 年度	1	418	2	3 <sup>a</sup>	0.04	0.04	<0.01	<0.01
			2	7 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	480	2	3 <sup>a</sup>	0.04	0.04	<0.01	<0.01
			2	7 <sup>a</sup>	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
さやえんどう (施設) (さや) 平成 24 年度	1	480	2	1	11.3	11.2	0.01	0.01
			2	3	8.06	7.98	0.01	0.01
			2	7	5.05	4.98	0.02	0.02
			2	14	0.70	0.68	<0.01	<0.01
	1	437	2	1	1.46	1.46	0.02	0.02
			2	3	1.45	1.44	0.01	0.01
			2	7	0.63	0.62	0.02	0.02
			2	14	0.56	0.56	0.02	0.02
レタス (施設) (茎葉) 平成 24 年度	1	430~ 600	3	1 <sup>a</sup>	5.03	5.01	<0.01	<0.01
			3	3 <sup>a</sup>	5.77	5.70	<0.01	<0.01
			3	7 <sup>a</sup>	4.54	4.54	<0.01	<0.01
			3	14	2.27	2.26	<0.01	<0.01
			3	21	1.18	1.18	<0.01	<0.01
	1	386~ 487	3	1 <sup>a</sup>	9.42	9.40	0.01	0.01
			3	3 <sup>a</sup>	9.06	9.02	0.01	0.01
			3	7 <sup>a</sup>	5.40	5.40	<0.01	<0.01
			3	14	0.53	0.53	0.01	0.01

			3	21	0.02	0.02	<0.01	<0.01			
リーフレタス (施設) (茎葉) 平成 24 年度	1	420	3	1 <sup>a</sup>	23.4	23.0	0.11	0.11			
			3	3 <sup>a</sup>	13.4	13.0	0.08	0.08			
			3	7 <sup>a</sup>	5.53	5.47	0.07	0.07			
			3	14	0.47	0.47	0.01	0.01			
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	1	360	3	1 <sup>a</sup>	28.4	28.2	0.23	0.23			
			3	3 <sup>a</sup>	15.3	15.0	0.29	0.29			
			3	7 <sup>a</sup>	1.83	1.77	0.08	0.08			
			3	14	<0.01	<0.01	0.02	0.02			
			3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
サラダ菜 (施設) (茎葉) 平成 24 年度	1	420	3	1 <sup>a</sup>	19.9	19.8	0.20	0.20			
			3	3 <sup>a</sup>	14.1	14.0	0.23	0.23			
			3	7 <sup>a</sup>	7.51	7.48	0.20	0.20			
			3	14	0.25	0.25	0.03	0.03			
			3	21	0.03	0.03	0.01	0.01			
	1	401	3	1 <sup>a</sup>	30.6	30.3	0.09	0.09			
			3	3 <sup>a</sup>	30.9	30.0	0.10	0.10			
			3	7 <sup>a</sup>	22.0	21.7	0.08	0.08			
			3	14	13.0	12.4	0.10	0.10			
			3	21	5.28	5.24	0.05	0.05			
たまねぎ (露地) (麟茎) 平成 23 年度	1	580~ 666	4	1 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	1	652	4	1 <sup>a</sup>	0.03	0.02	<0.01	<0.01			
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			きゅうり (施設) (果実) 平成 23 年度	1	799	4	1	0.46	0.45	0.01	0.01
						4	3	0.14	0.14	0.01	0.01
4	7	0.02				0.02	<0.01	<0.01			
4	14	<0.01				<0.01	<0.01	<0.01			
4	21	<0.01				<0.01	<0.01	<0.01			
1	947	4	1	0.39	0.39	0.01	0.01				

			4	3	0.21	0.21	0.02	0.02
			4	7	0.03	0.03	0.01	0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (施設) (大粒種) (果実) 平成 23 年度	1	720	3	7	0.98	0.96	0.07	0.06
			3	14	0.56	0.54	0.06	0.06
			3	21	0.65	0.62	0.17	0.16
			3	28	0.59	0.56	0.17	0.16
ぶどう (施設) (小粒種) (果実) 平成 23 年度	1	840	3	7	4.98	4.93	0.19	0.18
			3	14	3.48	3.38	0.29	0.28
			3	21	3.35	3.29	0.21	0.20
			3	28	2.65	2.62	0.28	0.26

・処理剤：イソフェタミド 36.0%フロアブル

・農薬の使用時期 (PHI) が、申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に \* を付した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に < を付して記載した。

<別紙 4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					イソフェタミド	代謝物 D
					最高値	最高値
いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,340	5	0	0.477	0.011 (0.0095) 0.012 0.012
			5	1	0.232	
			5	3	0.160	
			5	7	0.067	
いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,320	5	0	0.346	ND
いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,310	5	0	3.05	0.013
いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,320	5	0	0.510	ND
いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,370	5	0	0.195	ND
いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,350	4	0	0.716	(0.007)
いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,360	5	0	0.352	ND

いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,340	5	0	0.564	0.023
いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,360	5	0	0.634	(0.009)
いちご (露地) (果実) 2012年	1	2,330	5	0	1.06	(0.009)
いちご (露地) (果実) 2011年	1	2,340	5	0	1.31	0.028

- ・処理剤：イソフェタミド 37.6%フロアブル
- ・検出限界：0.005 mg/kg、定量限界：0.01 mg/kg
- ・検出限界未満の場合はND、0.005-0.01 mg/kg は括弧で記載



<別紙5：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:55.1 kg)		小児 (体重:16.5 kg)		妊婦 (体重:58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重:56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
未成熟えんどう	11.2	1.6	17.9	0.5	5.60	0.2	2.24	2.4	26.9
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	12.4	9.6	119	4.4	54.6	11.4	141	9.2	114
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.45	20.7	9.32	9.6	4.32	14.2	6.39	25.6	11.5
ぶどう	4.93	8.7	42.9	8.2	40.4	20.2	99.6	9.0	44.4
合計			190		106		251		198

/: 該当なし

注) ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均値のうち、イソフェタミドの最大値を用いた(参照 別紙3)。

・ff: 平成17~19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照54)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)

・摂取量: 残留値及び農産物残留量から求めたイソフェタミドの推定摂取量(μg/人/日)

・未成熟えんどうについては、さやえんどうの値を用いた。

・レタスについては、レタス、リーフレタス及びサラダ菜のうち、残留値の最も高いサラダ菜の値を用いた。

・だいず、あずき及びたまねぎについては、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。

<参照>

1. 食品健康影響評価について（平成 27 年 1 月 8 日付、厚生労働省発食安 0108 第 11 号）
2. 農薬抄録イソフェタミド（平成 25 年 9 月 4 日）：石原産業株式会社、一部公表予定
3. ラットにおける代謝試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2012 年、未公表
4. ラット肝臓中代謝物同定（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2012 年、未公表
5. ラットにおける腸肝循環試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2012 年、未公表
6. <sup>14</sup>C-標識イソフェタミドを用いた搾乳ヤギにおける代謝試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2012 年、未公表
7. <sup>14</sup>C-標識イソフェタミドを用いた採卵鶏における代謝試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2012 年、未公表
8. レタスにおける代謝（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2012 年、未公表
9. ブドウにおける代謝（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2012 年、未公表
10. ブドウ代謝試験—未成熟試料の分析（非 GLP 対応）：Smithers Viscient (ESG)Ltd、2013 年、未公表
11. インゲンマメにおける代謝（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2012 年、未公表
12. イソフェタミドの好気条件下の土壌における動態（M3-1）（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2010 年、未公表
13. イソフェタミドの好気条件下の土壌における動態（M3-2）（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2010 年、未公表
14. 土壌吸脱着性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2010 年、未公表
15. 土壌表面における光分解動態（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2010 年、未公表
16. 加水分解動態試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2010 年、未公表
17. 水中光分解動態試験（GLP 対応）：Smithers Viscient (ESG)Ltd、2012 年、未公表
18. 土壌残留試験 圃場試験（畑地状態）：石原産業株式会社、2012 年、未公表
19. 作物残留試験、石原産業株式会社、未公表
20. 生体の機能に及ぼす影響に関する試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2012 年、未公表
21. ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd、

- 2010年、未公表
22. ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd、2010年、未公表
  23. ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd、2010年、未公表
  24. 代謝物 GPTC のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2012年、未公表
  25. ラットにおける急性神経毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, LLC、2012年、未公表
  26. ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2010年、未公表
  27. ウサギにおける眼刺激性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2010年、未公表
  28. モルモットにおける皮膚感作性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2012年、未公表
  29. マウスにおける皮膚感作性試験-局所リンパ節増殖性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2010年、未公表
  30. ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2011年、未公表
  31. マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd、2011年、未公表
  32. イヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2011年、未公表
  33. ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, LLC、2011年、未公表
  34. ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd、2011年、未公表
  35. ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2012年、未公表
  36. イヌを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2012年、未公表
  37. ラットを用いた飼料混入投与による 2 年間発がん性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2012年、未公表
  38. マウスを用いた飼料混入投与による 78 週間発がん性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd、2012年、未公表
  39. ラットにおける二世世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2012年、未公表
  40. ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd、2010年、未公表

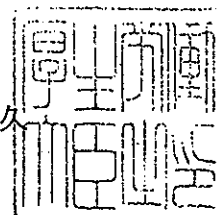
41. ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2012 年、未公表
42. 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2009 年、未公表
43. チャイニーズハムスター肺腺維芽細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2010 年、未公表
44. マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2010 年、未公表
45. ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2012 年、未公表
46. 代謝物 GPTC の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2012 年、未公表
47. 雌マウスを用いた飼料混入投与による 28 日間反復経口投与免疫毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd、2012 年、未公表
48. 二世代繁殖毒性試験において F<sub>2</sub> 哺育児に多発した複合奇形への親動物における遺伝的変異の関与の検討 (非 GLP 対応) : 残留農薬研究所、2012 年、未公表
49. 「食品健康影響評価に係る追加資料の提出について」に対する回答書 : 石原産業株式会社、2016 年、未公表
50. 農薬抄録イソフェタミド (平成 28 年 1 月 6 日改訂) : 石原産業株式会社、一部公表予定
51. IKF-5411 原体:ラットにおける毒性メカニズム試験:残留農薬研究所、2015 年、未公表
52. イソフェタミドの海外における残留基準値および適正農業規範 : 石原産業株式会社、未公表
53. EFSA : Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance isofetamid, (2015)
54. 平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)



厚生労働省発生食 0131 第 1 号  
平成 29 年 1 月 31 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬イソフェタミド  
動物用医薬品酢酸メレンゲステロール  
農薬シクラニリプロール  
農薬パクロブトラゾール  
農薬ファモキサドン  
農薬及び動物用医薬品フィプロニル  
農薬フェナザキン  
農薬フェンピラザミン  
農薬ボスカリド  
農薬メタミホップ

平成 29 年 3 月 8 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 29 年 1 月 31 日付け厚生労働省発生食 0131 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくシクラニリプロールに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# シクラニリプロール

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：シクラニリプロール[ Cyclaniliprole ]

(2) 用途：殺虫剤

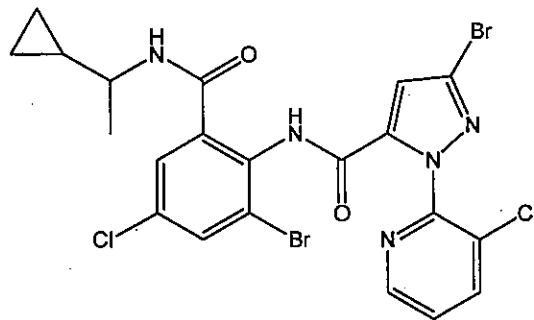
アントラニルアミド系の殺虫剤である。昆虫の筋細胞に存在するリアノジン受容体を活性化し、筋小胞体のカルシウムイオンを細胞質に異常放出させ、筋肉の痙攣や萎縮を引き起こすことで、殺虫効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

(*RS*)-3-Bromo-*N*-(2-bromo-4-chloro-6-[(1-cyclopropylethyl) carbamoyl]phenyl)-1-(3-chloropyridin-2-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide (IUPAC)

1*H*-Pyrazole-5-carboxamide, 3-bromo-*N*-[2-bromo-4-chloro-6-[(1-cyclopropylethyl) amino]carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-  
(CAS : No. 1031756-98-5)

(4) 構造式及び物性



分子式	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> Br <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
分子量	602.10
水溶解度	0.15 mg/L (20°C)
分配係数	log <sub>10</sub> Pow = 2.7

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

国内での使用方法

4. 5%シクラニリプロール液剤

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	シクラニリプロール を含む農薬の 総使用回数
りんご	シクイムシ類 キンモンボリガ ハマキムシ類 ケムシ類	2000 倍	200～700 L/10 a	収穫前日 まで	2 回以内	散布	2 回以内
なし	シクイムシ類 ハマキムシ類						
もも	シクイムシ類 モモハモグリガ						
ネクタリン	ケムシ類						
すもも	ケムシ類						
おうとう	ハマキムシ類 チャハ 初木ムシ オウトウショウジ ヨウバエ						
ぶどう	ケムシ類	1000 倍	200～400 L/10 a	摘採 3 日前 まで	1 回	1 回	
茶	チャハマキ						
	チャノカクモンハマキ チャノキイロアサミマ チャノミドリヒメヨコバイ						
	チャノボリガ						2000 倍

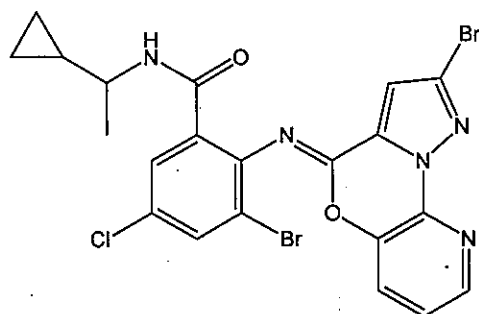
3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・シクラニリプロール
- ・3-ブロモ-2-[(2-ブロモ-4H-ピラゾロ[1,5-d]ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル)アミノ]-5-クロロ-N-(1-シクロプロピル)エチル)ベンザミド (以下、代謝物Cという)





代謝物C

## ② 分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラム及びSAXカラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)で定量する。

または、試料からアセトニトリル・水(4:1)混液で抽出し、HLBカラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

茶の熱湯浸出液については、試料に沸騰水を加え5分放置した後、ろ過する。ろ液をスチレンジビニルベンゼン共重合体カラム及びSAXカラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.01～0.02 ppm

## (2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

## 4. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたシクラニプロールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

### (1) ADI

無毒性量：1.29 mg/kg 体重/day  
 (動物種) 雄イヌ  
 (投与方法) 混餌  
 (試験の種類) 慢性毒性試験  
 (期間) 1年間

安全係数：100

ADI：0.012 mg/kg 体重/day

(2) ARfD 設定の必要なし

シクラニプロールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量 (ARfD) の設定は必要ないと判断した。

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

シクラニプロールとする。

作物残留試験において、代謝物 C の分析が行われているが、代謝物 C の残留濃度はシクラニプロールと比較して低いことから、規制対象はシクラニプロールのみとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてシクラニプロール (親化合物のみ) を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

1 日当たり摂取する農薬等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1 歳以上)	42.8
幼小児 (1~6 歳)	30.1
妊婦	25.2
高齢者 (65 歳以上)	59.1

注) 各食品の平均摂取量は、平成 17 年~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

シクラニプロール作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) <sup>注)</sup> 【シクラニプロール/代謝物C】
		剤型	使用量・使用方法	回数		
りんご (果実)	6	4.5%液剤	2000倍散布 400,450 L/10 a	2	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:*0.06/<0.01 (*2回, 3日) 圃場B:0.09/<0.01 圃場C:0.06/<0.01 圃場D:0.12/<0.01 圃場E:0.06/<0.01 圃場F:0.10/<0.01
					1, 3, 7	圃場A:0.06/<0.01 圃場B:0.08/<0.01 圃場C:0.09/<0.01 圃場D:0.08/<0.01 圃場E:0.16/<0.01 圃場F:0.10/<0.01
日本なし (果実)	6	4.5%液剤	2000倍散布 432~500 L/10 a	2	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:0.06/<0.01 圃場B:0.08/<0.01 圃場C:0.09/<0.01 圃場D:0.08/<0.01 圃場E:0.16/<0.01 圃場F:0.10/<0.01
					1, 3, 7	圃場A:0.06/<0.01 圃場B:0.08/<0.01 圃場C:0.09/<0.01 圃場D:0.08/<0.01 圃場E:0.16/<0.01 圃場F:0.10/<0.01
もも (果肉)	3	4.5%液剤	2000倍散布 320~357 L/10 a	2	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:<0.01/<0.01 圃場B:<0.01/<0.01 圃場C:<0.01/<0.01
					1, 3, 7, 14, 21, 28	圃場A:1.68/*0.03 (*2回, 14日) 圃場B:0.73/0.02 (2回, 3日) 圃場C:0.50/0.01 (2回, 3日)
もも (果皮)	3	4.5%液剤	2000倍散布 320~357 L/10 a	2	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:0.09/<0.01 圃場B:0.12/<0.01
					1, 3, 7, 14, 21, 28	圃場A:0.08/*0.01 (*2回, 14日) 圃場B:0.09/<0.01 圃場C:0.16/0.01 (2回, 7日) 圃場D:0.36/0.02 (2回, 7日)
ネクタリン (果実)	2	4.5%液剤	2000倍散布 333 L/10 a	2	1, 3, 7, 14, 21, 28	圃場A:0.09/<0.01 圃場B:0.12/<0.01
すもも (果実)	2	4.5%液剤	2000倍散布 353, 375 L/10 a	2	1, 3, 7, 14, 21, 28	圃場A:0.08/*0.01 (*2回, 14日) 圃場B:0.09/<0.01 圃場C:0.16/0.01 (2回, 7日) 圃場D:0.36/0.02 (2回, 7日)
おうとう (果実)	2	4.5%液剤	2000倍散布 444, 417~455 L/10 a	2	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:0.11/<0.01 (*2回, 7日) 圃場B:0.28/0.01 (2回, 7日)
ぶどう (果実・大粒)	2	4.5%液剤	2000倍散布 346~350 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A:0.46/*0.01 (*2回, 3日) 圃場B:*0.49/<0.01 (*2回, 3日)
					1, 3, 7, 14, 21	圃場A:8.38/2.10 圃場B:4.83/*0.30 (*1回, 14日) 圃場C:13.0/1.30 圃場D:6.75/0.67 圃場E:28.0/1.41 圃場F:16.4/0.62
ぶどう (果実・小粒)	2	4.5%液剤	2000倍散布 302, 333 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A:1.64/0.12 圃場B:0.60/<0.02 圃場C:1.76/0.05 圃場D:1.24/0.03 圃場E:2.70/0.04 圃場F:2.40/0.03
					3, 7, 14, 21	圃場A:0.46/*0.01 (*2回, 3日) 圃場B:*0.49/<0.01 (*2回, 3日)
茶 (荒茶)	6	4.5%液剤	1000倍散布 342~397 L/10 a	1	3, 7, 14, 21	圃場A:1.64/0.12 圃場B:0.60/<0.02 圃場C:1.76/0.05 圃場D:1.24/0.03 圃場E:2.70/0.04 圃場F:2.40/0.03
					3	圃場A:8.38/2.10 圃場B:4.83/*0.30 (*1回, 14日) 圃場C:13.0/1.30 圃場D:6.75/0.67 圃場E:28.0/1.41 圃場F:16.4/0.62
茶 (浸出液)	6	4.5%液剤	1000倍散布 342~397 L/10 a	1	3, 7, 14, 21	圃場A:1.64/0.12 圃場B:0.60/<0.02 圃場C:1.76/0.05 圃場D:1.24/0.03 圃場E:2.70/0.04 圃場F:2.40/0.03
					3	圃場A:8.38/2.10 圃場B:4.83/*0.30 (*1回, 14日) 圃場C:13.0/1.30 圃場D:6.75/0.67 圃場E:28.0/1.41 圃場F:16.4/0.62

注) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最長とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について ( ) 内に記載した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
りんご	0.3		申			0.06-0.12(\$)(n=6)
日本なし	0.3		申			0.06-0.16(\$)(n=6)
西洋なし	0.3		申			(日本なし参照)
もも	0.05		申			<0.01, <0.01, <0.01
ネクタリン	0.5		申			0.09, 0.12
すもも(プルーンを含む。)	0.3		申			0.08, 0.09
おうとう(チェリーを含む。)	1		申			0.16, 0.36(\$)
ぶどう	1		申			0.46, 0.49(小粒)
茶	40		申			4.83-28.0(\$)(n=6)(荒茶)

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。  
 (\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

シクラニプロール推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
りんご	0.3	7.3	9.3	5.6	9.7
日本なし	0.3	1.9	1.0	2.7	2.3
西洋なし	0.3	0.2	0.1	0.0	0.2
もも	0.05	0.2	0.2	0.3	0.2
ネクタリン	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
すもも (プルーンを含む。)	0.3	0.3	0.2	0.2	0.3
おうとう (チェリーを含む。)	1	0.4	0.7	0.1	0.3
ぶどう	1	8.7	8.2	20.2	9.0
茶	40	264.0	40.0	148.0	376.0
計		283.0	59.7	177.2	398.1
ADI比 (%)		42.8	30.1	25.2	59.1

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

- 平成27年12月10日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：りんご、もも等）
- 平成28年 5月10日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成28年10月25日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成29年 1月31日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成29年 2月14日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 稚山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長
- 井之上 浩一 立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
- 折戸 謙介 麻布大学獣医生理学教授
- 魏 民 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
- 佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
- 佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
- 永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
- 根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

シクラニリプロール

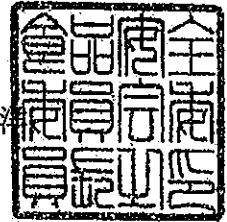
食品名	残留基準値 ppm
りんご 日本なし 西洋なし	0.3 0.3 0.3
もも ネクタリン すもも(プルーンを含む。) おうとう(チェリーを含む。)	0.05 0.5 0.3 1
ぶどう	1
茶	40



府 食 第 640 号  
平成 28 年 10 月 25 日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 28 年 5 月 10 日付け厚生労働省発生食 0510 第 4 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたシクラニリプロールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

シクラニリプロールの一日内摂取許容量を 0.012 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。



別添

## 農薬評価書

# シクラニリプロール

2016年10月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット.....	8
(2) イヌ<参考資料>.....	15
(3) ヤギ.....	17
(4) ニワトリ.....	19
2. 植物体内運命試験.....	21
(1) りんご.....	21
(2) レタス.....	22
(3) ばれいしょ.....	22
(4) 異性体存在比分析.....	23
3. 土壌中運命試験.....	24
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	24
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	24
(3) 異性体存在比分析.....	25
(4) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	25
(5) 土壌表面光分解試験.....	26
(6) 土壌吸脱着試験.....	26
(7) カラムリーチング試験.....	26
4. 水中運命試験.....	27
(1) 加水分解試験.....	27
(2) 水中光分解試験.....	27

5. 土壤残留試験.....	27
6. 作物等残留試験.....	28
(1) 作物残留試験.....	28
(2) 後作物残留試験.....	28
(3) 推定摂取量.....	28
7. 一般薬理試験.....	29
8. 急性毒性試験.....	29
(1) 急性毒性試験.....	29
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	30
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	30
10. 亜急性毒性試験.....	31
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	31
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	31
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	31
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	32
(5) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット).....	32
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	33
(1) 1年間慢性毒性試験(ラット).....	33
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	33
(3) 2年間発がん性試験(ラット).....	34
(4) 18か月間発がん性試験(マウス).....	34
12. 生殖発生毒性試験.....	34
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	34
(2) 発生毒性試験(ラット).....	35
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	35
13. 遺伝毒性試験.....	35
14. その他の試験.....	37
(1) 28日間免疫毒性試験(マウス).....	37
III. 食品健康影響評価.....	38
・別紙1: 代謝物/分解物略称.....	42
・別紙2: 検査値等略称.....	43
・別紙3: 作物残留試験成績.....	44
・別紙4: 後作物残留試験成績.....	50
・別紙5: 推定摂取量.....	51
・参照.....	52

### <審議の経緯>

- 2015年 12月 10日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：りんご、なし等）
- 2016年 5月 10日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0510第4号）
- 2016年 5月 11日 関係書類の接受（参照1～50）
- 2016年 5月 17日 第595回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年 8月 3日 第55回農薬専門調査会評価第二部会
- 2016年 8月 26日 第139回農薬専門調査会幹事会
- 2016年 9月 6日 第621回食品安全委員会（報告）
- 2016年 9月 7日 から10月6日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2016年 10月 19日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2016年 10月 25日 第627回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

（2015年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）  
山添 康（委員長代理）  
熊谷 進  
吉田 緑  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2016年4月1日から）

#### ・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充
小野 敦	中島美紀	與語靖洋

#### ・評価第一部会

浅野 哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明（座長代理）	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍

#### ・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野 敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充

腰岡政二  
杉原数美

・評価第三部会

西川秋佳（座長）  
長野嘉介（座長代理）  
與語靖洋（座長代理）  
石井雄二  
太田敏博

中山真義  
根岸友恵

加藤美紀  
川口博明  
久野壽也  
篠原厚子  
代田真理子

美谷島克宏  
義澤克彦

高橋祐次  
塚原伸治  
中塚敏夫  
増村健一  
吉田 充

<第 55 回農業専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

永田 清

松本清司

<第 139 回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀  
上路雅子

永田 清

松本清司

## 要 約

アントラニルアミド系殺虫剤である「シクラニプロール」(CAS No.1031756-98-5)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(りんご、レタス等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性、免疫毒性(マウス)等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、シクラニプロール投与による影響は、主に肝臓(重量増加及びALP増加:イヌ)及び甲状腺(ろ胞細胞肥大:ラット)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をシクラニプロール(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1.29 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.012 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、シクラニプロールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量(ARfD)の設定は必要ないと判断した。

## 1. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：シクラニプロール

英名：cyclaniliprole

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：2',3'-ジブromo-4'-クロロ-1-(3-クロロ-2-ピリジル)-6'-{[(1*RS*)-1-シクロプロピルエチル]カルバモイル}ピラゾール-5-カルボキサニリド

英名：2',3-dibromo-4'-chloro-1-(3-chloro-2-pyridyl)-6'-{[(1*RS*)-1-cyclopropylethyl]carbamoyl}pyrazole-5-carboxanilide

#### CAS (No. 1031756-98-5)

和名：3-ブromo-*N*-[2-ブromo-4-クロロ-6-[[[(1-シクロプロピルエチル)アミノ]カルボニル]フェニル]-1-(3-クロロ-2-ピリジニル)-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド

英名：3-bromo-*N*-[2-bromo-4-chloro-6-[[[(1-cyclopropylethyl)amino]carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

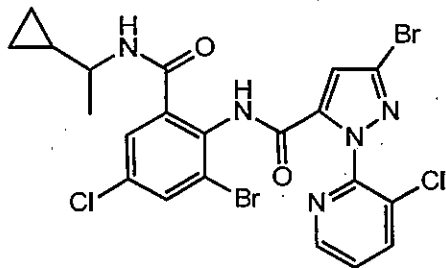
### 4. 分子式

$C_{21}H_{17}Br_2Cl_2N_5O_2$

### 5. 分子量

602.1

### 6. 構造式



## 7. 開発の経緯

シクラニリプロールは、石原産業株式会社によって開発されたアントラニルアミド系の殺虫剤である。本剤は、昆虫の筋細胞に存在するリアノジン受容体を活性化し、筋小胞体のカルシウムイオンを細胞質に異常放出させ、筋肉の痙攣や萎縮を引き起こすことで、殺虫効果を示すと考えられる。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：りんご、なし等）がなされている。



## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、シクラニリプロールのフェニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ]シクラニリプロール」という。）及びピラゾール環の 4 及び 5 位の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[pyr- $^{14}\text{C}$ ]シクラニリプロール」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からシクラニリプロールの濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe- $^{14}\text{C}$ ]シクラニリプロール若しくは [pyr- $^{14}\text{C}$ ]シクラニリプロールを 10 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）で単回経口投与（以下 [1. (1)] において「単回投与」という。）、[phe- $^{14}\text{C}$ ]シクラニリプロールを 400 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回投与又は [phe- $^{14}\text{C}$ ]シクラニリプロールを低用量で 14 日間反復経口投与（以下 [1. (1)] において「反復投与」という。）して、血中濃度推移が検討された。

各投与群の血漿及び全血中放射能から得られた薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。投与 0~168 時間で血中放射能濃度の減少が認められなかったため、半減期は算出できなかった。

高用量群の  $C_{\text{max}}$  及び AUC は低用量群に比べて増加が認められたが、投与量の増加割合より 80% 低かったことから、高用量群では吸収が飽和していると考えられた。（参照 2、3）

表1 薬物動態学的パラメータ

試料	血漿							
	単回				反復			
投与群	10				400			
投与量 (mg/kg 体重 又は mg/kg 体重/日)	10				400			
標識体	phe		pyr		phe		phe	
試料	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C <sub>max</sub> (µg/g)	2.47	1.82	2.70	1.51	19.1	13.6	54.3	39.6
T <sub>max</sub> (hr)	24	48	24	72	72	72	2	12
AUC <sub>0-120</sub> (hr · µg/g) <sup>1)</sup>	249	166	241	139	2,010	1,330	1,140	855
AUC <sub>0-168</sub> (hr · µg/g)	/	/	326	204	2,800	1,930	7,640	5,450
試料	全血							
投与群	単回				反復			
C <sub>max</sub> (µg/g)	1.47	1.02	1.58	0.824	9.74	9.05	28.7	24.3
T <sub>max</sub> (hr)	24	48	24	120	120	72	48	12
AUC <sub>0-120</sub> (hr · µg/g) <sup>1)</sup>	145	96.5	140	81.4	958	729	577	495
AUC <sub>0-168</sub> (hr · µg/g)	/	/	189	119	1,380	1,070	4,190	3,090

phe : [phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロール

pyr : [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロール

/ : データなし

<sup>1)</sup> : 反復投与群は最終投与後 24 時間

## b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b] より得られた単回投与後 48 時間の尿、胆汁、ケージ洗浄液、動物体及び肝臓中の放射能から算出した吸収率は、低用量群では少なくとも雄で 10.7%、雌で 8.99%、高用量群では少なくとも雄で 2.40%、雌で 4.79%であった。(参照 2、3)

## ② 分布

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 3~4 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロールを低用量又は高用量で単回投与し投与 168 時間後まで経時的に採取した試料及び吸収試験 [1. (1)①] における [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロールを低用量で単回投与 168 時間後又は [phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロールを低用量で 14 日間反復投与し最終投与 168 時間後に採取した試料を用いて体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても全血及び血漿の残留放射能が高く、血球中の残留放射能はほとんどで検出限界未満であった。反復投与群の最終投与 168 時間後の残留放射能は、単回投与群の 10~40 倍であった。(参照 2、3)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識化合物	群	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	投与 168 時間後
[phe- <sup>14</sup> C] シクラニリプロール	単回投与	10	雄	血漿(1.86)、肝臓(1.16)、全血(1.05)	血漿(0.914)、全血(0.512)、肺(0.206)、甲状腺(0.188)、脳下垂体(0.184)、副腎(0.180)、精巣上体(0.160)、心臓(0.157)、精巣(0.113)、腎臓(0.102)、肝臓(0.099)、血球(0.091)
			雌	肝臓(1.10)、血漿(1.02)、全血(0.595)	血漿(2.57)、全血(1.46)、子宮(0.662)、肺(0.589)、甲状腺(0.519)、卵巣(0.502)、副腎(0.473)、心臓(0.441)、脳下垂体(0.436)、肝臓(0.415)
		400	雄	血漿(14.6)、全血(8.53)、副腎(4.81)、肝臓(4.54)	血漿(10.8)、全血(6.45)、肺(2.63)、副腎(2.49)、心臓(2.05)、精巣上体(1.78)、腎臓(1.68)、精巣(1.54)、肝臓(1.39)
			雌	血漿(10.6)、副腎(8.11)、肝臓(7.96)、全血(5.87)	血漿(9.85)、全血(5.89)、子宮(3.09)、肺(2.63)、卵巣(2.62)、副腎(2.32)、心臓(1.72)、肝臓(1.66)
[pyr- <sup>14</sup> C] シクラニリプロール	単回投与	10	雄		血漿(1.75)、全血(1.02)、肺(0.419)、脳下垂体(0.336)、副腎(0.311)、心臓(0.297)、精巣上体(0.276)、精巣(0.220)、甲状腺(0.294)、腎臓(0.205)、肝臓(0.199)
			雌		血漿(1.40)、全血(0.780)、肺(0.386)、子宮(0.354)、卵巣(0.307)、肝臓(0.258)
[phe- <sup>14</sup> C] シクラニリプロール	反復投与	10	雄		血漿(35.4)、全血(19.8)、甲状腺(16.4)、脳下垂体(9.87)、肺(8.25)、心臓(6.07)、精巣上体(4.79)、精巣(4.50)、腎臓(4.16)、肝臓(3.72)
			雌		血漿(36.0)、甲状腺(21.8)、全血(21.2)、肺(8.77)、脳下垂体(8.13)、心臓(4.62)、子宮(4.62)、肝臓(4.44)

<sup>a</sup>: [phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール投与群では低用量の雄で投与 24 時間後、低用量の雌で投与 48 時間後及び高用量の雌雄で投与 72 時間後

③ 代謝

a. 血漿、尿、糞及び胆汁中

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a]で得られた血漿及び糞並びに胆汁中排泄試験[1. (1)④b]で得られた尿及び胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿中の代謝物は表 3、尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 4 に示されている。

血漿中の主な成分として代謝物 E が 90% TRR 以上認められたほか、未変化のシクラニプロール及び代謝物 D が認められたが、いずれも 10% TRR 未満であった。

尿及び胆汁中に未変化のシクラニプロールは認められず、糞中では未変化のシクラニプロールが主な成分で 76.9~97.1%TRR 認められた。尿、糞及び胆汁中には代謝物 B 及び D が認められたほか、尿及び胆汁中には代謝物 E が認められたが生成量はいずれも僅かであった。(参照 2、3)

表 3 血漿中の代謝物

投与回数	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	標識体	性別	採取時間 (投与後時間)	シクラニプロール (%TRR <sup>a</sup> )	代謝物 (%TRR)
1	10	phe	雄	120	4.5 (0.077)	E(95.5)
			雌		1.5 (0.021)	E(96.0)、D(1.9)
		pyr	雄	168	2.0 (0.035)	E(93.5)、D(2.2)
			雌		3.6 (0.050)	E(91.3)、D(3.8)
1	400	phe	雄	168	4.7 (0.508)	E(91.1)、D(4.2)
			雌		5.0 (0.493)	E(91.3)、D(3.7)
14	10	phe	雄	168 <sup>b</sup>	0.3 (0.106)	E(98.3)、D(1.1)
			雌		0.3 (0.108)	E(98.4)、D(0.8)

phe : [phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロール

pyr : [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロール

<sup>a</sup> : 表中カッコ内はµg/g

<sup>b</sup> : 最終投与後の時間

表4 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR<sup>a</sup>)

試料	投与回数	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	標識体	性別	採取時間 (投与後 時間)	シクラニリ プロール	代謝物	
尿	1	10	phe	雄	0~48	ND	D(0.5) <sup>c</sup> 、B(0.3)、E(0.1)	
				雌		ND	B(0.1)、D(0.1) <sup>c</sup>	
糞	1	10	phe	雄	0~48	76.9	D(0.6)	
				雌		86.2	ND	
			pyr	雄	0~48	82.6	D(0.5)、B(0.3)	
				雌		79.7	D(0.6)	
		400	phe	雄	0~48	97.1	ND	
				雌		96.8	ND	
	1	10	phe	雄	0~24	95.3	B(1.6)、D(0.9)	
	7				0~24 <sup>b</sup>	95.8	B(1.5)、D(1.0)	
	14				0~48 <sup>b</sup>	96.8	D(0.5)	
	1			雌	0~24	96.8	B(0.6)、D(0.5)	
	7				0~24 <sup>b</sup>	96.6	D(0.9)、B(0.8)	
	14				0~48 <sup>b</sup>	97.0	D(0.9)	
	胆汁	1	10	phe	雄	6~48	ND	B(0.6)、D(0.3) <sup>c</sup> 、E(0.2)
					雌		ND	B(0.7)、E(0.3)、D(0.2) <sup>c</sup>

phe : [phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール      pyr : [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール

ND : 検出せず

<sup>a</sup> : 反復投与試験では1日当たりの投与量に対する割合

<sup>b</sup> : 最終投与後の時間

<sup>c</sup> : 薄層クロマトグラムから算出

#### b. 組織

分布試験[1. (1)②]で得られた[phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール単回投与後の肝臓、腎臓及び脂肪を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

肝臓、腎臓及び脂肪の代謝物は表5に示されている。

低用量投与群の雄の腎臓で代謝物Eが主な成分として認められた以外は、未変化のシクラニリプロールが主な成分であった。(参照2、3)

表 5 肝臓、腎臓及び脂肪の代謝物 (%TRR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	採取時間 (投与後時間)	試料	シクラニリ プロール	代謝物	
10	雄	24	肝臓	61.2	E(10.8)、B(6.3)、D(5.3)	
	雌			85.4	E(4.4)、D(3.7)、B(1.9)	
400	雄	48		71.8	E(19.4)	
	雌			75.8	E(14.7)、D(3.9)	
10	雄	24		腎臓	14.9	E(55.2)、B(4.7)
	雌				45.3	E(24.0)、B(1.9)
10	雄	24	脂肪	46.4	C(4.2)、E(3.1)	
	雌			56.8	C(5.9)、E(3.4)	

ラットにおける主な代謝経路として、シクラニリプロールのシクロプロピルエチル基側の脱離による代謝物 B とアミドの加水分解による代謝物 D の生成並びにシクラニリプロールの環化及び脱ハロゲン化による代謝物 C 又は代謝物 B の環化による代謝物 E の生成が考えられた。

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール若しくは[pyr-<sup>14</sup>C]シクラニリプロールを低用量で単回経口投与、[phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロールを高用量で単回経口投与又は[phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロールを低用量で最長 14 日反復経口投与し、尿及び糞を採取する排泄試験が実施された。

単回投与後の尿及び糞中排泄率は表 6、反復投与後の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

単回投与群では投与後 48 時間に 85%TAR 以上が排泄され、主に糞中に排泄された。性別、標識体の違いによる排泄パターンの違いは認められなかった。なお、[phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール又は[pyr-<sup>14</sup>C]シクラニリプロールを低用量で単回経口投与し、投与後 120 時間の試料を採取した予備試験において、投与後 48 時間の呼気中に放射能は検出されなかった。

反復投与群では、1、7 及び 14 回投与後 24 時間で 1 回投与放射能量の 0.48～1.08%が尿中へ、86.3～100%が糞中へ排泄された。最終投与 168 時間後のカーカス中には雄で 29.7%、雌で 23.2%認められた。排泄パターンに性別、標識体、投与量及び投与回数の違いは認められなかった。(参照 2、3)

表 6 単回投与後の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

採取時間 (時間)	標識体	[phe- <sup>14</sup> C] シクラニリプロール		[pyr- <sup>14</sup> C] シクラニリプロール		[phe- <sup>14</sup> C] シクラニリプロール	
	投与量 (mg/kg体重)	10				400	
	性別 試料	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0~48	尿	0.43	0.34	0.59	0.33	0.29	0.28
	糞	91.5	90.5	87.6	85.5	102	102
	合計	91.9	90.8	88.2	85.8	102	102
0~120	尿	0.47	0.42	0.64	0.43	0.30	0.30
	糞	92.3	91.7	88.5	87.2	103	102
	合計	92.8	92.1	89.1	87.6	103	102
0~168	尿	/	/	0.64	0.44	0.30	0.30
	糞	/	/	88.6	87.3	103	102
	合計	/	/	89.2	87.7	103	102
ケージ洗浄液 <sup>a</sup>		0.06	0.03	0.04	0.05	0.02	0.02
カーカス <sup>1</sup>		1.58	1.95	0.97	0.74	0.30	0.22
総回収率		94.4	94.1	90.3	88.5	104	104

<sup>a</sup>: 投与 120 時間後 / : データなし

表 7 反復投与後の尿及び糞中排泄率 (%<sup>a</sup>)

投与回数	1		7		14			
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
採取時間 (時間) <sup>b</sup>	0~24		0~24		0~24		0~168	
尿	0.67	0.48	1.08	0.94	1.01	1.08	1.66	1.98
糞	86.3	99.3	100	99.2	98.8	100	116	120
ケージ洗浄液 <sup>c</sup>	0.05	0.06	0.08	0.11	/	/	0.15	0.14
カーカス	/	/	/	/	/	/	29.7	23.2
合計	87.0	99.8	101	100	99.8	101	148	145

<sup>a</sup>: 1 日当たりの投与量に対する割合

<sup>b</sup>: 最終投与後の時間

<sup>c</sup>: 1 及び 7 日投与後は最終投与後 24 時間、14 日投与後は最終投与後 120 時間

/ : データなし

### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 3 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロールを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中排泄率は表 8 に示されている。

投与後 48 時間の放射能の回収率は 99.0~104%TAR であり、尿中へ 0.52~

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

2.02%TAR、糞中へ64.7~101%TAR及び胆汁中へ0.79~3.54%TARが排泄され、主に糞中へ排泄された。(参照2、3)

表8 尿、糞及び胆汁中排泄率(%TAR)

採取時間(時間)	投与量(mg/kg体重) 試料	10		400	
		雄	雌	雄	雌
0~24	尿	1.52	0.49	0.49	0.43
	糞	75.2	72.4	67.5	54.9
	胆汁	2.79	1.48	0.65	0.57
	合計	79.5	74.4	68.6	55.9
0~48	尿	2.02	0.69	0.62	0.52
	糞	91.6	88.3	101	64.7
	胆汁	3.54	2.77	0.81	0.79
	合計	97.2	91.8	102	66.0
0~48	ケージ洗浄液	0.06	0.03	0.07	0.02
48	肝臓	0.58	1.04	0.08	0.21
48	消化管及び内容物	1.55	1.69	0.58	34.4
48	動物体 <sup>a</sup>	4.52	4.46	0.82	3.25
総回収率		104	99.0	104	104

<sup>a</sup>: 肝臓、消化管及び内容物採取後の残余

## (2) イヌ<参考資料<sup>2</sup>>

胆管カニューレを挿入したビーグル犬(一群雌雄各1匹<sup>3</sup>)に[phe-<sup>14</sup>C] シクラニリプロール又は[pyr-<sup>14</sup>C] シクラニリプロールを1 mg/kg体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

### ① 吸収

#### a. 血中濃度推移

投与48時間後まで血液を経時的に採取して血中濃度推移が検討された。

各投与群の血漿及び血中放射能から得られた薬物動態学的パラメータは表9に示されている。投与48時間後までに消失相が得られなかったため、 $T_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は算出できなかった。(参照2、4)

<sup>2</sup> 一群1匹で実施された試験であることから、参考資料とした。

<sup>3</sup> 24~48か月齢のビーグル犬が用いられた。胆管カニューレ挿入後の一般状態悪化のため、[pyr-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール投与群は雌のみで実施された。



表 9 薬物動態学的パラメータ

試料	血漿			全血		
	phe		pyr	phe		pyr
性別	雄	雌	雌	雄	雌	雌
C <sub>max</sub> (μg/g)	1.36	0.399	0.903	0.708	0.211	0.549
T <sub>max</sub> (hr)	48	6	24	48	12	24
AUC <sub>0-48</sub> (hr・μg/g)	37.0	17.3	31.2	19.7	8.18	18.8

phe : [phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール

pyr : [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール

b. 吸収率

投与後 48 時間の尿、胆汁、ケージ洗浄液、動物体及び組織の残留放射能から推定した吸収率は、31.0~49.0%であった。(参照 2、4)

② 分布

投与 48 時間後の各組織中の残留放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 10 に示されている。(参照 2、4)

表 10 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g)

標識体	phe		pyr
	雄	雌	雌
腎臓	0.476	0.083	0.206
肝臓	0.652	0.101	0.263
脾臓	0.229	0.038	0.091
脂肪	1.21	0.111	0.293
筋肉	0.099	0.027	0.058
全血	0.708	0.145	0.441
血漿	1.36	0.275	0.747

phe : [phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール

pyr : [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール

③ 排泄

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 11 に示されている。

投与後 48 時間の放射能の総回収率は 75.2~87.2%TAR であり、尿中へ 0.67~0.91%TAR、糞中へ 23.4~43.1%TAR 及び胆汁中へ 2.17~3.29%TAR が排泄され、主に糞中へ排泄された。(参照 2、4)

表 11 尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識体 性別	phe		pyr
	雄	雌	雌
尿	0.67	0.60	0.91
糞	37.0	23.4	43.1
胆汁	3.29	2.17	2.90
合計	41.0	26.2	46.9
ケージ洗浄液	0.05	0.00	ND
腎臓	0.19	0.04	0.08
肝臓	1.36	0.30	0.94
脾臓	0.22	0.05	0.05
消化管及び内容物	9.66	0.61	3.51
動物体 <sup>b</sup>	25.2	45.8 <sup>a</sup>	32.8 <sup>a</sup>
総回収率	77.6	75.2	87.2

phe : [phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロール

pyr : [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロール

ND : 検出せず

<sup>a</sup> : イヌの総体液量が 60.4%であることに基づいた計算値

<sup>b</sup> : 腎臓、肝臓及び脾臓並びに消化管及び内容物を採取した残余

### (3) ヤギ

泌乳ヤギ (ブリティッシュザーネン、一群雌 1 頭) に [phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロール又は [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロールを 20 mg/頭/日 (飼料中濃度 10 mg/kg に相当) で 1 日 1 回 5 日間カプセル経口投与し、最終投与 23 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

1 回投与後の全血中濃度は投与 24 時間後まで 0.011~0.462 µg/g で推移し、T<sub>max</sub> は 12~24 時間であった。

組織の残留放射能濃度は表 12、乳汁中の残留放射能濃度は表 13、組織及び乳汁中の代謝物は表 14 にそれぞれ示されている。

組織及び乳汁中の主な成分は未変化のシクラニプロールで最大 76.4%TRR (0.673 µg/g : 脂肪) であり、代謝物として、B が最大 21.2%TRR (0.017 µg/g : 乳汁)、E が最大 53.2%TRR (0.291 µg/g : 腎臓) 認められたほか、D が検出されたが 10%TRR 未満であった。

最終投与後 23 時間の尿及び糞中排泄率は、[phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロール投与群で 5.1 及び 67.7%TAR、[pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロール投与群で 6.6 及び 59.0%TAR であり、肝臓、腎臓、胆汁、脂肪及び筋肉中の残留放射能は、[phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロール投与群で 8.0%TAR、[pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロール投与群で 5.3%TAR であった。(参照 2、5)

表 12 組織の残留放射能濃度 (μg/g)

試料	標識体	[phe- <sup>14</sup> C]	[pyr- <sup>14</sup> C]
		シクラニプロール	シクラニプロール
脂肪	大網	0.860	0.634
	腎臓	0.821	0.786
	皮下	0.857	0.445
	腎臓	0.582	0.547
	肝臓	1.49	1.32
筋肉	腰部	0.125	0.118
	側腹部	0.118	0.103
	胆汁	4.53	4.02
	血漿	0.914	1.24
	全血	0.655	0.919

表 13 乳汁中の残留放射能濃度 (μg/g)

採取日	[phe- <sup>14</sup> C]シクラニプロール			[pyr- <sup>14</sup> C]シクラニプロール		
	午後	午前	プール	午後	午前	プール
投与 1 日目	0.055	0.038	0.045	0.055	0.051	0.053
投与 2 日目	0.111	0.057	0.074	0.065	0.103	0.081
投与 3 日目	0.119	0.078	0.090	0.118	0.072	0.086
投与 4 日目	0.190	0.087	0.138	0.119	0.073	0.087
投与 5 日目	0.171	0.093	0.124	0.115	0.076	0.091

注：乳汁は、午前（投与前）及び午後（投与 6 時間後以降）にそれぞれ採取された。

表 14 組織及び乳汁中の代謝物 (%TRR<sup>a</sup>)

成分	試料	標識体	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	乳汁 <sup>b</sup>	脂肪	水溶性
								画分	画分
シクラニプロール	phe		32.7 (0.486)	29.7 (0.173)	43.8 (0.052)	76.4 (0.673)	71.4 (0.094)	79.5 (0.750)	41.9 (0.014)
代謝物 B			13.5 (0.202)	13.1 (0.076)	16.9 (0.020)	6.0 (0.053)	11.2 (0.015)	2.1 (0.019)	24.8 (0.009)
代謝物 D			4.7 (0.070)	4.3 (0.025)	ND	1.5 (0.013)	1.4 (0.002)	0.8 (0.007)	5.3 (0.002)
代謝物 E			25.4 (0.376)	36.1 (0.210)	27.0 (0.032)	8.0 (0.070)	5.2 (0.007)	6.7 (0.063)	7.9 (0.003)
シクラニプロール	pyr		30.1 (0.397)	19.0 (0.104)	22.7 (0.027)	44.3 (0.311)	58.4 (0.048)	72.1 (0.527)	30.9 (0.008)
代謝物 B			18.6 (0.246)	10.7 (0.058)	17.3 (0.021)	5.7 (0.040)	21.2 (0.017)	6.4 (0.047)	30.4 (0.008)
代謝物 D			1.5 (0.020)	2.6 (0.014)	ND	ND	2.4 (0.002)	ND	3.7 (0.001)
代謝物 E			32.0 (0.422)	53.2 (0.291)	45.9 (0.055)	43.4 (0.305)	9.4 (0.008)	8.6 (0.063)	11.8 (0.003)

phe : [phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロール、pyr : [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロール、ND : 検出せず

<sup>a</sup> : 下段カッコ内はμg/g、<sup>b</sup> : [phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロール投与群は 4~5 日目、[pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロールは 2~5 日目のプール試料が分析された。

#### (4) ニワトリ

産卵鶏 (Lohman Lite 種、一群雌 10 羽) に [phe-<sup>14</sup>C] シクラニプロールを 1.5 mg/羽/日又は [pyr-<sup>14</sup>C] シクラニプロールを 1.4 mg/羽/日 (いずれも飼料中濃度 10 mg/kg に相当) で 1 日 1 回 14 日間カプセル経口投与し、最終投与 24 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

1 回投与後の血中濃度は投与 24 時間後まで 0.261~0.845 µg/g で推移し、[phe-<sup>14</sup>C] シクラニプロール投与群で 6 時間後、[pyr-<sup>14</sup>C] シクラニプロール投与群で 4 時間後に T<sub>max</sub> となった。

組織中の残留放射能濃度は表 15、卵中の残留放射能濃度は表 16、組織及び卵中の代謝物は表 17 にそれぞれ示されている。

組織及び卵中の主な成分は未変化のシクラニプロールで最大 58.5%TRR (0.158 µg/g : 脂肪) であり、代謝物として、B が最大 27.7%TRR (0.020 µg/g : 脂肪)、E が最大 63.2%TRR (1.05 µg/g : 肝臓) 認められたほか、D が検出されたが 10%TRR 未満であった。

最終投与後 12 時間に [phe-<sup>14</sup>C] シクラニプロール投与群で 91.7%TAR、[pyr-<sup>14</sup>C] シクラニプロール投与群で 92.9%TAR が排泄物中に認められ、ケージ洗浄液、卵、肝臓及び可食部 (脂肪、筋肉及び皮膚) を含めた放射能の回収率は、[phe-<sup>14</sup>C] シクラニプロール投与群で 95.5%TAR、[pyr-<sup>14</sup>C] シクラニプロール投与群で 97.5%TAR であった。(参照 2、6)

表 15 組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

試料	標識体	[phe- <sup>14</sup> C] シクラニプロール	[pyr- <sup>14</sup> C] シクラニプロール
	脂肪	腹部	0.347
皮下		0.337	0.262
筋肉	脚部	0.088	0.075
	胸部	0.056	0.058
	皮膚	0.269	0.304
	肝臓	1.66	1.47
	血漿	0.927	0.960
	全血	0.696	0.708

表 16 卵中の残留放射能濃度 (µg/g)

採取日	[phe- <sup>14</sup> C]シクラニプロール			[pyr- <sup>14</sup> C]シクラニプロール		
	午後	午前	各日 <sup>a</sup>	午後	午前	各日 <sup>a</sup>
投与 1 日目	0.200 <sup>b</sup>		0.200	ND	0.237	0.175
投与 2 日目	0.925	0.266	0.441	0.093	0.265	0.247
投与 3 日目	0.957	0.355	0.473	1.06	0.327	0.486
投与 4 日目	1.17	0.526	0.650	0.757	0.446	0.551
投与 5 日目	-	0.469	0.469	0.669	0.625	0.642
投与 6 日目	1.20	0.509	0.573	1.08	0.531	0.694
投与 7 日目	1.42	0.536	0.621	0.986	0.537	0.669
投与 8 日目	1.44	0.666	0.748	1.10	0.728	0.829
投与 9 日目	1.45	0.573	0.686	0.861	0.564	0.623
投与 10 日目	1.02	0.640	0.719	0.894	0.613	0.668
投与 11 日目	1.63	0.539	0.755	0.912	0.670	0.729
投与 12 日目	1.23	0.526	0.602	0.570	0.761	0.744
投与 13 日目	1.23	0.703	0.761	-	0.613	0.613
投与 14 日目	1.26	-	1.26	0.377	-	0.377

注：卵は午前（投与前）及び午後（投与 6 時間後）にそれぞれ採取された。

a：各日目の全卵中濃度から算出

b：午前と午後のプール

ND：検出せず -：試料なし

表 17 組織及び卵中の代謝物 (%TRR<sup>a</sup>)

成分	試料	標識体	脂肪	皮膚	筋肉	肝臓	卵 <sup>b</sup>
シクラニプロール	phe		43.7 (0.149)	25.8 (0.069)	15.5 (0.011)	4.4 (0.073)	21.0 (0.146)
代謝物 B			10.6 (0.036)	11.1 (0.030)	27.7 (0.020)	8.6 (0.142)	6.6 (0.046)
代謝物 D			4.2 (0.014)	5.2 (0.014)	6.2 (0.004)	ND	2.3 (0.016)
代謝物 E			27.3 (0.093)	38.3 (0.103)	26.6 (0.019)	63.2 (1.05)	54.4 (0.378)
シクラニプロール	pyr		58.5 (0.158)	29.7 (0.090)	9.7 (0.006)	11.5 (0.170)	23.4 (0.156)
代謝物 B			9.2 (0.025)	10.0 (0.030)	16.4 (0.011)	10.8 (0.160)	4.0 (0.027)
代謝物 D			ND	0.5 (0.002)	1.5 (0.001)	ND	ND
代謝物 E			25.5 (0.069)	47.2 (0.143)	48.5 (0.033)	55.7 (0.816)	62.8 (0.419)

phe：[phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロール pyr：[pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロール ND：検出せず

a：下段カッコ内はµg/g

b：9～14 日目に採取した卵のホモジナイズ試料について分析された。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) りんご

りんご(品種:Granny smith) 樹に[phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール又は[pyr-<sup>14</sup>C]シクラニリプロールを 100 g ai/ha の用量で最終収穫 100、72 及び 30 日目の計 3 回散布処理し、最終処理 15 及び 30 日後に茎葉及び果実をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中の残留放射能分布は表 18、試料中の代謝物は表 19 に示されている。

残留放射能は経時的に減少し、茎葉及び果実のいずれにおいても主に表面洗浄液に分布していた。残留放射能中の主な成分は茎葉及び果実のいずれでも未変化のシクラニリプロールであり、ほかに代謝物 C が 13.8~28.6%TRR (0.009~4.54 mg/kg) 認められた。(参照 2、7)

表 18 試料中の残留放射能分布

標識化合物	試料		最終処理 15 日後		最終処理 30 日後	
			%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe- <sup>14</sup> C] シクラニ プロール	茎葉 全体	表面洗浄液	90.7	17.1	67.3	5.50
		茎葉	9.3	1.76	32.7	2.67
		合計	100	18.9	100	8.17
	果実	表面洗浄液	92.4	0.137	59.4	0.025
		果肉	2.3	0.003	11.7	0.005
		果皮	5.3	0.008	28.9	0.012
		合計	100	0.148	100	0.042
[pyr- <sup>14</sup> C] シクラニ プロール	茎葉 全体	表面洗浄液	72.5	8.12	84.4	4.57
		茎葉	27.5	3.08	15.6	0.85
		合計	100	11.2	100	5.42
	果実	表面洗浄液	73.7	0.099	64.0	0.023
		果肉	8.2	0.011	9.2	0.003
		果皮	18.0	0.024	26.8	0.010
		合計	99.9	0.134	100	0.036

注：茎葉、果肉及び果皮は抽出液及び抽出残渣の分析値の合計

表 19 試料中の代謝物

試料	採取時期	最終処理 15 日後				最終処理 30 日後			
	標識体	phe		pyr		phe		pyr	
	成分	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
茎葉	シクラニリプロール	51.2	9.65	43.9	4.92	57.5	4.71	49.7	2.69
	代謝物 B	2.0	0.37	2.4	0.28	1.7	0.15	1.0	0.06
	代謝物 C	24.1	4.54	24.6	2.76	13.8	1.14	23.0	1.24
果実	シクラニリプロール	50.4	0.075	47.2	0.063	43.0	0.018	39.6	0.015
	代謝物 B	3.9	0.006	1.8	0.003	1.2	0.001	1.0	<0.001
	代謝物 C	28.6	0.042	24.6	0.033	23.4	0.010	24.7	0.009

注：茎葉は表面洗浄液及び茎葉抽出液、果実は表面洗浄液及び果皮抽出液の分析値の合計  
phe : [phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール、pyr : [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール

## (2) レタス

レタス (品種: Little Gem) に [phe-<sup>14</sup>C] シクラニプロールを 113 g ai/ha 又は [pyr-<sup>14</sup>C] シクラニプロールを 112 g ai/ha の用量で最終収穫 35、25 及び 15 日目の計 3 回散布処理し、最終処理 8 及び 15 日後に地上部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中の残留放射能分布は表 20、試料中の代謝物は表 21 に示されている。

残留放射能は経時的に減少し、主に表面洗浄液に分布していた。残留放射能中の主な成分は未変化のシクラニプロールであり、代謝物 C が 12.7~21.8%TRR (0.069~0.113 mg/kg) 認められた。(参照 2、8)

表 20 試料中の残留放射能分布

標識化合物	試料	最終処理 8 日後		最終処理 15 日後	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe- <sup>14</sup> C] シクラニ プロール	表面洗浄液	84.3	0.637	76.4	0.300
	アセトニトリル抽出層	9.8	0.074	11.2	0.044
	アセトニトリル/水抽出層	3.2	0.024	6.3	0.025
	抽出残渣	2.7	0.020	6.1	0.024
	合計	100	0.755	100	0.393
[pyr- <sup>14</sup> C] シクラニ プロール	表面洗浄液	83.4	0.638	77.3	0.287
	アセトニトリル抽出層	7.8	0.060	12.2	0.045
	アセトニトリル/水抽出層	5.9	0.045	5.2	0.019
	抽出残渣	2.9	0.023	5.3	0.020
	合計	100	0.766	100	0.371

表 21 試料中の代謝物

採取時期	最終処理 8 日後				最終処理 15 日後			
	phe		pyr		phe		pyr	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
シクラニ プロール	77.7	0.587	74.0	0.566	64.7	0.254	59.4	0.220
代謝物 B	0.4	0.003	0.3	0.002	0.6	0.003	0.6	0.002
代謝物 C	12.7	0.096	14.8	0.113	17.6	0.069	21.8	0.081

注: 表面洗浄液及び抽出液の分析値の合計

phe: [phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロール、pyr: [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロール

## (3) ばれいしょ

ばれいしょ (品種: Estima Second Early) を深さ 15 cm で植え付け、[phe-<sup>14</sup>C] シクラニプロールを 44.7 g ai/ha 又は [pyr-<sup>14</sup>C] シクラニプロールを 46.0 g ai/ha の用量で最終収穫 43、29 及び 15 日目の計 3 回、茎葉に散布処理し、最終処理 8 及び 15 日後に茎葉及び塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中の残留放射能分布は表 22、茎葉中の代謝物は表 23 に示されている。

茎葉の残留放射能は経時的に減少し、主に表面洗浄液に分布していた。茎葉中の主な成分は未変化のシクラニプロールであり、ほかに代謝物 C が 13.1~

15.0%TRR (0.228~0.452 mg/kg) 検出された。なお、残留放射能の塊茎への移行は僅かであったため、塊茎中の代謝物分析は実施されなかった。(参照 2、9)

表 22 試料中の残留放射能分布

標識化合物	試料		最終処理 8 日後		最終処理 15 日後	
			%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[phe- <sup>14</sup> C] シクラニリ プロール	茎葉	表面洗浄液	54.1	1.28	52.7	0.949
		アセトニトリル抽出層	30.6	0.721	29.3	0.527
		アセトニトリル/水抽出層	7.3	0.173	7.2	0.130
		アセトニトリル/水抽出層	1.1	0.027	1.1	0.019
		抽出残渣	6.9	0.163	9.7	0.176
	合計	100	2.36	100	1.80	
	塊茎		0.001		0.001	
[pyr- <sup>14</sup> C] シクラニリ プロール	茎葉	表面洗浄液	57.0	1.72	43.6	0.686
		アセトニトリル抽出層	30.8	0.930	38.6	0.608
		アセトニトリル/水抽出層	5.6	0.170	8.5	0.134
		アセトニトリル/水抽出層	0.8	0.023	1.1	0.018
		抽出残渣	5.9	0.178	8.2	0.128
	合計	100	3.02	100	1.57	
	塊茎		0.002		0.002	

表 23 茎葉中の代謝物

採取時期	最終処理 8 日後				最終処理 15 日後			
	phe		pyr		phe		pyr	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
シクラニリ プロール	67.3	1.59	64.6	1.95	60.1	1.08	63.2	0.996
代謝物 C	13.1	0.309	15.0	0.452	14.1	0.254	14.5	0.228

注：茎葉は表面洗浄液及び茎葉抽出液の分析値の合計

phe : [phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール、pyr : [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール

シクラニリプロールの植物における主な代謝経路として、シクラニリプロールの環化及び脱ハロゲン化による代謝物 C の生成が考えられた。

#### (4) 異性体存在比分析

りんご、レタス及びばれいしょの植物体内運命試験 [2. (1)~(3)] で得られた試料について異性体存在比の分析が実施された。

試験に用いた標識体の異性体比は表 24 に示されている。

各試験で用いた [phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール及び [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニリプロールの R:S 異性体比はほぼ 1:1 であった。採取した試料の表面洗浄液及び抽出液のいずれにおいても、シクラニリプロール及び代謝物 C の R:S 異性体比はほぼ 1:1 であった。(参照 2、10)



表 24 標識体の異性体比

成分	[phe- <sup>14</sup> C]シクラニプロール		[pyr- <sup>14</sup> C]シクラニプロール	
	%試料	存在比	%試料	存在比
( <i>R</i> ) -シクラニプロール	47.7	50.1	46.9	50.1
( <i>S</i> ) -シクラニプロール	47.6	49.9	46.8	49.9
合計	95.3	—	93.7	—

注: [phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロール及び[pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロールは、植物体内運命試験の処理溶液。  
—: 該当なし

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験①

砂質埴壤土 (米国) に、[phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロール又は[pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロールを 0.2 mg/kg 乾土となるように添加し、土壌水分を最大容水量の 72%相当に調整し、20±2°Cの暗条件下で最長 180 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。また、微生物の影響を検討するため、滅菌土壌区が設けられた。

いずれの処理区においても抽出放射能は経時的に減少し、抽出残渣が増加した。非滅菌土壌では処理 180 日後の抽出放射能は[phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロール及び[pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロール処理区で 73.2 及び 72.5% TAR であり、抽出残渣で 27.1 及び 23.5% TAR、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は 0.4 及び 0.7% TAR であった。滅菌土壌では処理 120 日後に抽出放射能が 87.9 及び 95.9% TAR であり、抽出残渣で 7.8 及び 6.4% TAR、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は 0.1 及び 0.2% TAR であった。

抽出放射能中の主な成分は未変化のシクラニプロールで、[phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロール及び[pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロール処理区で処理 180 日後の非滅菌土壌では 71.5 及び 71.4% TAR、処理 120 日後の滅菌土壌では 87.9 及び 95.9% TAR であった。非滅菌土壌では分解物 D が最大 1.7% TAR 認められたが、滅菌土壌では同定された分解物はなかった。滅菌土壌中でのシクラニプロールの分解は非滅菌土壌中よりも遅く、土壌中の分解に微生物が関与すると考えられた。

推定半減期は 445 日と算出された。(参照 2、11)

#### (2) 好氣的土壌中運命試験②

砂壤土 (英国及び米国)、埴壤土 (スペイン) 及び砂質埴壤土 (米国) に[phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロール又は[pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロールを 0.2 mg/kg 乾土となるように添加し、土壌水分を最大容水量の 72%相当に調整し、20±2°Cの暗条件下で最長 280 日間又は 35±2°Cの暗条件下で最長 258 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

推定半減期は表 25 に示されている。

抽出放射能は経時的に減少し、20°C下の処理 280 日後では 83.6~89.1% TAR であり、抽出残渣及び<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>はそれぞれ 5.2~8.8% TAR 及び 0.4~1.2% TAR で

あった。35°C下の処理 258 日後の抽出放射能は 76.9～85.2%TAR、抽出残渣及び<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は 7.2～20.7%TAR 及び 0.6～1.7%TAR であった。

抽出放射能中の主な成分は未変化のシクラニリプロールで試験終了時に 64.2～84.3%TAR であった。ほかに分解物 B 及び D が最大で 3.0 及び 0.6%TAR 認められた。(参照 2、12)

表 25 シクラニリプロールの推定半減期 (日)

温度 \ 土性	砂壤土 (英国)	埴壤土 (スペイン)	砂壤土 (米国)	砂質埴壤土 (米国)
20°C	1,120	1,050	835	851
35°C	638	588	548	482

好氣的土壤中においてシクラニリプロールは主に分解物 B 及び D に分解され、最終的に二酸化炭素及び結合残留物に至ると考えられた。

### (3) 異性体存在比分析

好氣的土壤中運命試験 [3. (1)] の土壤処理に用いた標識体並びに処理 0、60 及び 180 日後の非滅菌土壤抽出液について、シクラニリプロールの異性体存在比の分析が実施された。

試験で用いた [phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール及び [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニリプロールの R 及び S 異性体比及び試験期間中の土壤中での R 及び S 異性体比はいずれもほぼ 1 : 1 であり、ほとんど変化が認められなかった。採取した試料の表面洗浄液及び抽出液のいずれにおいてもシクラニリプロールの各異性体比はほぼ同量であった。(参照 2、13)

### (4) 好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験

砂質埴壤土 (米国) に [phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール又は [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニリプロールを 0.2 mg/kg 乾土となるように添加し、水分含量を最大容水量の 72%相当に調整し、20±2°Cの暗条件下で 30 日間インキュベート後、水を加えて湛水し、窒素ガスを封入して嫌氣的条件に変換し、さらに 121 日間インキュベートする好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

水層中の残留放射能は、 [phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール及び [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール処理区で処理 33 日後に 3.6 及び 4.0%TAR、処理 45 日後に 9.1 及び 7.0%TAR、処理 151 日後に 3.2 及び 5.9%TAR であった。土壤の抽出放射能は経時的に減少し、処理 151 日後に 58.4 及び 68.2%TAR であった。抽出残渣及び<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は経時的に増加し、処理 151 日後における [phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール及び [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール処理区で抽出残渣は 39.3 及び 24.8%TAR、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は 0.5 及び 0.9%TAR であった。

残留放射能中の主な成分は未変化のシクラニリプロールであり、同定された分

解物はなく、結合残留物及び二酸化炭素に至ると考えられた。

シクラニプロールの推定半減期は 561 日と算出された。(参照 2、14)

#### (5) 土壤表面光分解試験

土壤薄層プレート [壤土 (スペイン)、厚さ 2 mm] に [phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロール又は [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロールを 50 g ai/ha となるように土壤表面処理し、キセノン光 (光強度: 39.7 W/m<sup>2</sup>、波長: 290 nm 以下をフィルターでカット) を 20°C で 15 日間照射する土壤表面光分解試験が実施された。

未変化のシクラニプロールは、[phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロール及び [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロール処理区の光照射で処理直後の 92.9 及び 95.0% TAR から処理 15 日後には 39.6 及び 45.0% TAR まで減少した。ほかに分解物 C が経時的に増加し、処理 15 日後で 42.1 及び 39.9% TAR 認められた。暗所対照区では試験期間を通じて分解は認められなかった。

シクラニプロールの推定半減期は平均で 25.0 日 (東京春太陽光換算: 69.3 日) と算出された。(参照 2、15)

#### (6) 土壤吸脱着試験

5 種類の土壤を用いたシクラニプロールの土壤吸脱着試験が実施された。

各土壤における Freundlich の吸着係数及び脱着係数は表 26 に示されている。(参照 2、16)

表 26 Freundlich の吸着係数及び脱着係数

土壤	採取地	K <sub>ads</sub>	K <sub>ads,oc</sub>	K <sub>des</sub>	K <sub>des,oc</sub>
砂壤土	英国	20.6	687	25.5	850
砂質埴壤土	英国	13.8	321	18.2	423
埴壤土	英国	15.5	775	18.4	920
壤質砂土	英国	9.41	1,570	16.3	2,720
火山灰土・壤土	日本	30.7	968	37.2	1,170

K<sub>ads</sub>: Freundlich の吸着係数、K<sub>ads,oc</sub>: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

K<sub>des</sub>: Freundlich の脱着係数、K<sub>des,oc</sub>: 有機炭素含有率により補正した脱着係数

#### (7) カラムリーチング試験

シルト質埴壤土及び砂土 (いずれも英国) を底質土とし、底質土と水を 1:3 でカラムに積層し、水層に 17 µg/L (50 g ai/ha に相当) の用量で [phe-<sup>14</sup>C]シクラニプロール又は [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニプロールを処理し 20±2°C の暗条件下で 100 日間インキュベートするカラムリーチング試験が実施された。

水層中の残留放射能は経時的に減少し、処理 100 日後に 19.7~25.3% TAR であった一方、底質土中では経時的に増加し、69.0~72.8% TAR であった。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は 1.0% TAR 以下であった。回収率は 90.7~108% TAR であった。

水層及び底質土中ともに残留放射能中の主な成分は未変化のシクラニプロ

ールで、底質土中には分解物 E が最大で 0.9% TAR 認められたほか同定された成分はなかった。

水層中での半減期は 36.7 又は 37.2 日、試験系全体では 507 又は 514 日と算出された。(参照 2、17)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール又は[pyr-<sup>14</sup>C]シクラニリプロールを 0.35 mg/L となるように添加し、50°C、暗条件下で 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液中においても分解物は検出されず、処理 5 日後に未変化のシクラニリプロールは 90.7~96.8% TAR であった。25°C における加水分解半減期は、1 年以上と推定された。(参照 2、18)

##### (2) 水中光分解試験

滅菌精製水及び滅菌自然水 (英国、pH 7.8~8.0) に [phe-<sup>14</sup>C]シクラニリプロール又は [pyr-<sup>14</sup>C]シクラニリプロールを 0.075 mg/L となるように添加し、25±2°C で最長 14 日間、キセノン光 (光強度: 40.9~46.2 W/m<sup>2</sup>、波長: 290 nm 未満をフィルターでカット) を照射して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は表 27 に示されている。

光照射区の水相中の残留放射能は経時的に減少し、照射 14 日後に 80.2~95.6% TAR であったのに対し、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は最大で 10.7% TAR 生成した。シクラニリプロールの光照射による分解は速やかで、照射 2 又は 7 日以降、残留放射能中に未変化のシクラニリプロールは認められず、試験期間中に認められた分解物 C、E、F、G 及び H がそれぞれ最大で 94.4、1.5、24.9、51.6 及び 31.5% TAR 認められた。(参照 2、19)

表 27 シクラニリプロールの推定半減期 (日)

試験系	キセノン光	自然太陽光 (北緯 40 度、夏)	自然太陽光 (北緯 35 度、春)
滅菌精製水	0.51	1.4	2.7
滅菌自然水	0.41	1.2	2.2

#### 5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土 (茨城)、沖積土・壤土 (高知)、火山灰土・埴壤土 (熊本) 及び火山灰土・壤土 (鹿児島) を用いてシクラニリプロール及び分解物 C を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 28 に示されている。(参照 2、20)

表 28 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期 (日)	
			シクラニプロール	シクラニプロール 及び分解物 C
ほ場 (畑地)	135 g ai/ha <sup>1)</sup> (2回)	火山灰土・壤土	599	609
		沖積土・壤土	26.2	31.3
		火山灰土・埴壤土	400	407
		火山灰土・壤土	262	268

<sup>1)</sup>: 4.5%液剤

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

果実及び茶を用いてシクラニプロール及び代謝物 C を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

最大残留値は、シクラニプロールで散布 3 日後に収穫した茶 (荒茶) の 28.3 mg/kg、代謝物 C で散布 3 日後に収穫した茶 (荒茶) の 2.13 mg/kg であった。

(参照 2、21)

### (2) 後作物残留試験

前作のきゅうりの栽培中に、シクラニプロールを 135 g ai/ha の用量で 2 回散布処理し、きゅうり収穫 14 日後のほ場に植え付けたかぶ及びほうれんそうを、前作の最終薬剤処理 79 及び 59 日後に収穫して、シクラニプロール及び代謝物 C を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

シクラニプロール及び代謝物 C は全て定量限界未満であった。(参照 2、22)

### (3) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いてシクラニプロールを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 29 に示されている (別紙 5 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からシクラニプロールが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 29 食品中から摂取されるシクラニプロールの推定摂取量

	国民平均 (体重: 55.1 kg)	小児 (1~6 歳) (体重: 16.5 kg)	妊婦 (体重: 58.5 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重: 56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	193	36.6	117	273

## 7. 一般薬理試験

ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 30 に示されている。(参照 2、23)

表 30 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg体重)	最小 作用量 (mg/kg体重)	結果の概要
一般症状及び行動	多次元観察	SDラット	雌雄各5	0、500、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
		ICRマウス	雌雄各5	0、500、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
呼吸・循環器系	血圧・心拍数	SDラット	雄5	0、500、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	呼吸数	SDラット	雄5	0、500、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
消化器	小腸輸送系	ICRマウス	雄8	0、500、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
腎機能		SDラット	雄8	0、500、2,000 (経口)	500	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群で尿量減少及び比重上昇(投与6~24時間後)

注) 溶媒として1%CMC水溶液が用いられた。

—: 最小作用量は設定されなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

シクラニプロール(原体)のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 31 に示されている。(参照 2、24~26)

表 31 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状	
		雄	雌		
経口 <sup>a</sup>	SD ラット 一群雌 3 匹	/		>2,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000		症状及び死亡例なし
吸入 (ダスト)	Wistar Hannover ラット 一群雌雄各 3 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)			雌雄で体重減少（暴露中から暴露 5 日後）
		>4.62	>4.62		雄で頻呼吸（暴露 2.5 時間後） 死亡例なし

<sup>a</sup>：毒性等級法による評価

代謝物 C を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 32 に示されている。  
(参照 2、27)

表 32 急性経口毒性試験概要（代謝物 C）

動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状	
	雄	雌		
SD ラット 一群雌 3 匹	/		>2,000	症状及び死亡例なし

注) 毒性等級法による評価

## (2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）に、シクラニプロールを 0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、急性神経毒性試験が実施された。本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかった。無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、28）

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

シクラニプロール（原体）の NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。

その結果、ウサギの眼粘膜に対して僅かな刺激性が認められた。皮膚に対して刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）及び CBA マウスを用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）が実施され、いずれの試験でも皮膚感作性は陰性であった。（参照 2、29～32）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、600、6,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 33 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		600 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	39.9	402	1,330
	雌	43.3	467	1,590

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm（雄：1,330 mg/kg 体重/日、雌：1,590 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、33）

### (2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,200 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 34 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,200 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27	159	1,020
	雌	34	179	1,350

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm（雄：1,020 mg/kg 体重/日、雌：1,350 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、34）

### (3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 35 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.68	26.8	266
	雌	2.75	26.9	270



各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

全ての投与群の雌雄で対照群に対して ALP の増加が認められたが、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 10,000 ppm 投与群の雌では有意に増加し、試験実施機関の背景データを超えて認められ、検体投与の影響と考えられた。

したがって、本試験における無毒性量は雄で 100 ppm (2.68 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (26.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、35)

表 36 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・肝絶対及び比重量 <sup>4</sup> 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 <sup>a</sup>	・ALP 増加
1,000 ppm 以上	・ALP 増加	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

<sup>a</sup>: 統計学的有意差はないが、投与の影響と判断した。

#### (4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、600、3,100 及び 16,000 ppm: 平均検体摂取量は表 37 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 37 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		600 ppm	3,100 ppm	16,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	40	204	1,090
	雌	49	240	1,280

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 16,000 ppm (雄: 1,090 mg/kg 体重/日、雌: 1,280 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 2、36)

#### (5) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6.5 時間/日) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、37)

<sup>4</sup> 体重比重量のことを比重量という (以下同じ。)

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 21 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000、6,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 38 1 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.21	89.6	277	955
	雌	11.7	117	358	1,210

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 20,000 ppm（雄：955 mg/kg 体重/日、雌：1,210 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、38）

### (2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、50、150、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 39 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 39 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.29	4.07	27.2	259
	雌	1.47	4.20	27.6	288

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

全ての投与群の雌雄で対照群に対して ALP の増加が認められたが、150 ppm 以上投与群の雌雄では有意に増加し、試験実施機関の背景データを超えて認められ、検体投与の影響と考えられた。

したがって、本試験における無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：1.29 mg/kg 体重/日、雌：1.47 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、39）

表 40 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 <sup>a</sup>	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 <sup>a</sup>
1,000 ppm 以上		
150 ppm 以上	・ALP 増加	・ALP 増加
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

### (3) 2年間発がん性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 51 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、2,000、6,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 41 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 41 2 年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.93	82.5	249	834
	雌	10.3	103	306	1,040

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められ、雌ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 6,000 ppm (249 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm (1,040 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、40)

### (4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 51 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、1,250 及び 8,000 ppm、平均検体摂取量は表 42 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 42 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,250 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	22.7	140	884
	雌	31.6	186	1,320

いずれの投与群でも検体投与による影響は認められず、発生頻度の増加した腫瘍性病変も認められなかったため、本試験の無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm (雄 : 884 mg/kg 体重/日、雌 : 1,320 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、41)

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、3,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 43 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 43 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量<sup>a</sup>

投与群		500 ppm	3,000 ppm	20,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	34.9	207	1,410
		雌	39.2	228	1,590
	F <sub>1</sub> 世代	雄	41.2	245	1,680
		雌	45.6	274	1,840

<sup>a</sup> : 生育期の平均値

いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったので、本試験における無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm (P 雄 : 1,410 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 1,680 mg/kg 体重/日、P 雌 : 1,590 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 1,840 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、42)

### (2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児ともいずれの投与群でも検体投与に関連した影響は認められなかったので、本試験における無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、43)

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児ともいずれの投与群でも検体投与に関連した影響は認められなかったので、本試験における無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、44)

## 1.3. 遺伝毒性試験

シクラニプロール（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 44 に示されているとおり、全て陰性であったことから、シクラニプロールに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、45～48)

表 44 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	①61.7~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性 <sup>a</sup>
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+/+</sup> )	20~320 µg/mL (+/-S9, 3 時間処理) 31.6~160 µg/mL (-S9, 24 時間処理) 40~90 µg/mL (-S9, 24 時間処理)	陰性 <sup>b</sup>
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL)	①78.1~625 µg/mL (+/- S9, 6 時間処理、18 時間培養後標本作製) ②19.5~313 µg/mL (-S9, 24 時間処理後標本作製) ③15.4~78.1 µg/mL (-S9, 48 時間処理後標本作製)	陰性 <sup>c</sup>
in vivo	小核試験	ICR マウス (一群雄 5 匹) (骨髓細胞)	①500, 1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24 時間後標本作製) ②2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 48 時間後標本作製)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

<sup>a</sup> : -S9 では 313 µg/プレート以上、+S9 では 1,250 µg/プレート以上で被験物質が析出

<sup>b</sup> : +/-S9、3 時間処理では 320 µg/mL、-S9、24 時間処理では 160 µg/mL で被験物質が析出

<sup>c</sup> : +/-S9、6 時間処理では 313 µg/mL 以上、-S9、24 時間処理では 156 µg/mL 以上で被験物質が析出

代謝物 C (動物、植物及び環境由来) の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 45 に示されているとおり、陰性であった。(参照 2、49)

表 45 遺伝毒性試験概要 (代謝物 C)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	5~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性 <sup>a</sup>

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

<sup>a</sup> : 500 µg/プレート以上で被験物質が析出

#### 14. その他の試験

##### (1) 28日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 10 匹、陽性対照群雌 8 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,250 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 46 参照）投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照としてシクロホスファミドを試験 22 日後から 5 日間連続で強制経口（20 mg/kg 体重/日）投与する群が設定された。

表 46 28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,250 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	34	209	1,350

いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、本試験における無毒性量は本試験の最高用量 8,000 ppm (1,350 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下において免疫毒性は認められなかった。（参照 2、50）

### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「シクラニプロール」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したシクラニプロールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたシクラニプロールの体内吸収率は、投与後 48 時間の低用量群では少なくとも 8.99%、高用量群では少なくとも 2.40%と算出された。投与後 48 時間で尿中へ 0.52~2.02% TAR、糞中へ 64.7~101% TAR 及び胆汁中へ 0.79~3.54% TAR が排泄され、主に糞中へ排泄された。

<sup>14</sup>C で標識したシクラニプロールの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、10% TRR を超える代謝物として B が最大で 27.7% TRR（ニワトリ筋肉）及び E が最大で 63.2% TRR（ニワトリ肝臓）認められた。

<sup>14</sup>C で標識したシクラニプロールを用いた植物体内運命試験の結果、未変化のシクラニプロールのほか、10% TRR を超える代謝物として C が認められた。

シクラニプロール及び代謝物 C を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、最大残留値は、シクラニプロールでは茶（荒茶）の 28.3 mg/kg、代謝物 C では茶（荒茶）の 2.13 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、シクラニプロール投与による影響は、主に肝臓（重量増加及び ALP 増加：イヌ）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大：ラット）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10% TRR を超える代謝物として C が認められたが、代謝物 C はラットにおいても検出されており、急性毒性が弱く（LD<sub>50</sub>: 2,000 mg/kg 体重超）、遺伝毒性試験の結果は陰性であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をシクラニプロール（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 47 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1.29 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.012 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、シクラニプロールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）の設定は必要ないと判断した。

ADI	0.012 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.29 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD

設定の必要なし

参考

<EFSA (2016 年) >

ADI

0.0043 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料)

慢性毒性試験

(動物種)

イヌ

(期間)

1 年間

(投与方法)

混餌投与

(最小毒性量)

1.29 mg/kg 体重/日

(安全係数)

300

ARfD

設定の必要なし

(参照 51)



表 47 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、600、6,000、 20,000 ppm 雄:0、39.9、402、 1,330 雌:0、43.3、467、 1,590	雄:1,330 雌:1,590	雄:— 雌:—	雌雄:毒性所見 なし
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、600、3,100、 16,000 ppm 雄:0、40、204、 1,090 雌:0、49、240、 1,280	雄:1,090 雌:1,280	雄:— 雌:—	雌雄:毒性所見 なし  (亜急性神経毒 性は認められな い)
	1年間 慢性毒性 試験	0、200、2,000、 6,000、20,000 ppm 雄:0、9.21、 89.6、277、955 雌:0、11.7、117、 358、1,210	雄:955 雌:1,210	雄:— 雌:—	雌雄:毒性所見 なし
	2年間 発がん性 試験	0、200、2,000、 6,000、20,000 ppm 雄:0、7.93、 82.5、249、834 雌:0、10.3、103、 306、1,040	雄:249 雌:1,040	雄:834 雌:—	雄:甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大 雌:毒性所見な し  (発がん性は認 められない)
	2世代 繁殖試験	0、500、3,000、 20,000 ppm P雄:0、34.9、 207、1,410 P雌:0、39.2、 228、1,590 F <sub>1</sub> 雄:0、41.2、 245、1,680 F <sub>1</sub> 雌:0、45.6、 274、1,840	親動物 P雄:1,410 P雌:1,590 F <sub>1</sub> 雄:1,680 F <sub>1</sub> 雌:1,840  児動物 P雄:1,410 P雌:1,590 F <sub>1</sub> 雄:1,680 F <sub>1</sub> 雌:1,840	親動物 P雄:— P雌:— F <sub>1</sub> 雄:— F <sub>1</sub> 雌:—  児動物 P雄:— P雌:— F <sub>1</sub> 雄:— F <sub>1</sub> 雌:—	親動物 雌雄:毒性所見 なし  児動物 雌雄:毒性所見 なし  (繁殖能に対す る影響は認めら れない)
	発生毒性 試験	0、100、300、 1,000	母動物:1,000 胎児:1,000	母動物:— 胎児:—	母動物:毒性所 見なし 胎児:毒性所見 なし  (催奇形性は認 められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、200、1,200、 8,000 ppm 雄：0、27、159、 1,020 雌：0、34、179、 1,350	雄：1,020 雌：1,350	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見 なし
	18か月間 発がん性 試験	0、200、1,250、 8,000 ppm 雄：0、22.7、140、 884 雌：0、31.6、186、 1,320	雄：884 雌：1,320	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見 なし  (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、300、 1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：－ 胎児：－	母動物：毒性所見 なし 胎児：毒性所見 なし  (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、1,000、 10,000 ppm 雄：0、2.68、 26.8、266 雌：0、2.75、 26.9、270	雄：2.68 雌：26.9	雄：26.8 雌：270	雌雄：ALP増加
	1年間 慢性毒性 試験	0、50、150、 1,000、10,000 ppm 雄：0、1.29、 4.07、27.2、259 雌：0、1.47、 4.20、27.6、288	雄：1.29 雌：1.47	雄：4.07 雌：4.20	雌雄：ALP増加
ADI			NOAEL：1.29 SF：100 ADI：0.012		
ADI設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験		

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：最小毒性量は設定できなかった。

<sup>1)</sup>：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	YT-1284	3-bromo- <i>N</i> -(2-bromo-6-carbamoyl-4-chlorophenyl)-1-(3-chloropyridin-2-yl)-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamide
C	NK-1375	3-bromo-2-[(2-bromo-4 <i>H</i> -pyrazolo[1,5- <i>d</i> ]pyrido[3,2- <i>b</i> ][1,4]oxazin-4-ylidene)amino]-5-chloro- <i>N</i> -(1-cyclopropylethyl)benzamide
D	NSY-27	3-bromo-2-[3-bromo-1-(3-chloropyridin-2-yl)-1 <i>H</i> -pyrazole-5-carboxamidol]-5-chlorobenzoic acid
E	NSY-28	8-bromo-2-[3-bromo-1-(3-chloropyridin-2-yl)-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl]-6-chloroquinazolin-4(3 <i>H</i> )-one
F	NSY-137	8-bromo-2-[3-bromo-1-(3-hydroxypyridin-2-yl)-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl]-6-chloro-3-(1-cyclopropylethyl)quinazolin-4(3 <i>H</i> )-one
G	TJ-537	8-bromo-2-(3-bromo-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-6-chloro-3-(1-cyclopropylethyl)quinazolin-4(3 <i>H</i> )-one
H	NU-536	2-[2-bromo-4-oxopyrazolo[1,5- <i>a</i> ]pyrido[3,2- <i>e</i> ]pyrazin-5(4 <i>H</i> )-yl]-5-chloro- <i>N</i> -(1-cyclopropylethyl)-3-hydroxybenzamide

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
PHI	最終使用から収穫までの日数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 <sup>1)</sup> (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					シクラニプロール		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地) (果実) 平成 23 年度	1	101	2	1	0.04	0.04	<0.01	<0.01
				3	0.06	0.06	<0.01	<0.01
				7	0.03	0.03	<0.01	<0.01
				14	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				21	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	1		2	1	0.09	0.09	<0.01	<0.01
				3	0.06	0.06	<0.01	<0.01
				7	0.06	0.06	<0.01	<0.01
				14	0.05	0.04	<0.01	<0.01
				21	0.02	0.02	<0.01	<0.01
りんご (露地) (非可食部) 平成 23 年度	1	101	2	1	0.06	0.06	<0.01	<0.01
				3	0.08	0.08	<0.01	<0.01
				7	0.05	0.05	<0.01	<0.01
				14	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				21	0.03	0.03	<0.01	<0.01
	1		2	1	0.13	0.13	<0.01	<0.01
				3	0.07	0.07	<0.01	<0.01
				7	0.10	0.10	<0.01	<0.01
				14	0.07	0.07	<0.01	<0.01
				21	0.02	0.02	<0.01	<0.01
りんご (露地) (果実) 平成 24 年度	1	101	2	1	0.06	0.06	<0.01	<0.01
				3	0.04	0.04	<0.01	<0.01
				7	0.03	0.03	<0.01	<0.01
	1	101	2	1	0.12	0.12	<0.01	<0.01
				3	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				7	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	1	90	2	1	0.06	0.06	<0.01	<0.01
				3	0.06	0.06	<0.01	<0.01
				7	0.04	0.04	<0.01	<0.01
	1	101	2	1	0.10	0.10	<0.01	<0.01
				3	0.08	0.08	<0.01	<0.01
				7	0.08	0.08	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 <sup>1)</sup> (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					シクラニプロール		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地) (非可食部) 平成 24 年度	1	101	2	1	0.09	0.08	<0.01	<0.01
				3	0.05	0.05	<0.01	<0.01
				7	0.04	0.04	<0.01	<0.01
	1	101	2	1	0.13	0.12	<0.01	<0.01
				3	0.03	0.03	<0.01	<0.01
				7	0.03	0.03	<0.01	<0.01
	1	90	2	1	0.03	0.03	<0.01	<0.01
				3	0.04	0.04	<0.01	<0.01
				7	0.02	0.02	<0.01	<0.01
	1	101	2	1	0.16	0.16	<0.01	<0.01
				3	0.11	0.11	<0.01	<0.01
				7	0.11	0.11	<0.01	<0.01
日本なし (露地) (果実) 平成 23 年度	1	99.9	2	1	0.06	0.06	<0.01	<0.01
				3	0.06	0.06	<0.01	<0.01
				7	0.04	0.04	<0.01	<0.01
				14	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				21	0.02	0.02	<0.01	<0.01
	1	102	2	1	0.08	0.08	<0.01	<0.01
				3	0.07	0.07	<0.01	<0.01
				7	0.07	0.07	<0.01	<0.01
				14	0.05	0.05	<0.01	<0.01
				21	0.04	0.04	<0.01	<0.01
日本なし (露地) (非可食部) 平成 23 年度	1	99.9	2	1	0.07	0.06	<0.01	<0.01
				3	0.08	0.08	<0.01	<0.01
				7	0.07	0.07	<0.01	<0.01
				14	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				21	0.03	0.03	<0.01	<0.01
	1	102	2	1	0.05	0.05	<0.01	<0.01
				3	0.10	0.10	<0.01	<0.01
				7	0.09	0.08	<0.01	<0.01
				14	0.03	0.02	<0.01	<0.01
				21	0.03	0.03	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 <sup>1)</sup> (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					シクラニリプロール		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
日本なし (露地) (果実) 平成 24 年度	1	105	2	1	0.09	0.09	<0.01	<0.01
				3	0.09	0.08	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	113	2	1	0.08	0.08	<0.01	<0.01
				3	0.07	0.06	<0.01	<0.01
				7	0.05	0.05	<0.01	<0.01
	1	97.2	2	1	0.16	0.16	<0.01	<0.01
				3	0.11	0.10	<0.01	<0.01
				7	0.13	0.12	<0.01	<0.01
	1	101	2	1	0.10	0.10	<0.01	<0.01
				3	0.06	0.06	<0.01	<0.01
				7	0.07	0.07	<0.01	<0.01
日本なし (露地) (非可食部) 平成 24 年度	1	105	2	1	0.05	0.05	<0.01	<0.01
				3	0.06	0.06	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	113	2	1	0.18	0.17	<0.01	<0.01
				3	0.10	0.10	<0.01	<0.01
				7	0.10	0.10	<0.01	<0.01
	1	97.2	2	1	0.10	0.10	<0.01	<0.01
				3	0.10	0.10	<0.01	<0.01
				7	0.13	0.12	<0.01	<0.01
	1	101	2	1	0.15	0.14	<0.01	<0.01
				3	0.07	0.07	<0.01	<0.01
				7	0.09	0.09	<0.01	<0.01
もも (露地) (果肉) 平成 23 年度	1	80.3	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	77.2	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 <sup>1)</sup> (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					シクラニプロール		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
もも (露地) (果皮) 平成 23 年度	1	80.3	2	1	1.69	1.68	0.02	0.02
				3	0.51	0.50	0.01	0.01
				7	0.31	0.31	0.01	0.01
				14	0.43	0.42	0.03	0.03
				21	0.29	0.29	0.02	0.02
	1	77.2	2	1	0.56	0.56	<0.01	<0.01
				3	0.73	0.73	0.02	0.02
				7	0.50	0.50	0.01	0.01
				14	0.23	0.22	<0.01	<0.01
				21	0.40	0.40	0.02	0.02
もも (露地) (果肉) 平成 24 年度	1	72.0	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
もも (露地) (果皮) 平成 24 年度	1	72.0	2	1	0.43	0.43	<0.01	<0.01
				3	0.50	0.50	0.01	0.01
				7	0.29	0.28	0.01	0.01
				14	0.25	0.24	<0.01	<0.01
				21	0.12	0.12	<0.01	<0.01
				28	0.07	0.07	<0.01	<0.01
ネクタリン (露地) (果実) 平成 24 年度	1	74.9	2	1	0.09	0.09	<0.01	<0.01
				3	0.09	0.08	<0.01	<0.01
				7	0.05	0.05	<0.01	<0.01
				14	0.04	0.04	<0.01	<0.01
				21	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				28	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	1	74.9	2	1	0.12	0.12	<0.01	<0.01
				3	0.08	0.08	<0.01	<0.01
				7	0.08	0.08	<0.01	<0.01
				14	0.05	0.05	<0.01	<0.01
				21	0.03	0.03	<0.01	<0.01
				28	0.03	0.03	<0.01	<0.01



作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 <sup>1)</sup> (g ai/ha)	回数 (回)	PHL (日)	残留値 (mg/kg)			
					シクラニリプロール		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
すもも (露地) (果実) 平成 24 年度	1	79.4	2	1	0.08	0.08	<0.01	<0.01
				3	0.06	0.06	<0.01	<0.01
				7	0.05	0.04	<0.01	<0.01
				14	0.08	0.08	0.01	0.01
				21	0.07	0.07	0.01	0.01
				28	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	1	84.4	2	1	0.09	0.09	<0.01	<0.01
				3	0.07	0.07	<0.01	<0.01
				7	0.06	0.06	<0.01	<0.01
				14	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				21	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				28	0.03	0.03	<0.01	<0.01
おうとう (施設) (果実) 平成 24 年度	1	99.9	2	1	0.13	0.12	<0.01	<0.01
				3	0.12	0.12	<0.01	<0.01
				7	0.16	0.16	0.01	0.01
				14	0.11	0.10	0.01	0.01
				21	0.09	0.09	0.01	0.01
	1	93.8~ 102	2	1	0.36	0.36	0.02	0.02
				3	0.32	0.32	0.02	0.02
				7	0.24	0.24	0.02	0.02
				14	0.16	0.16	0.02	0.02
				21	0.11	0.11	0.01	0.01
ぶどう (施設) (大粒) 平成 24 年度	1	77.9 及び 78.1	2	1	0.09	0.08	<0.01	<0.01
				3	0.08	0.08	<0.01	<0.01
				7	0.11	0.11	<0.01	<0.01
				14	0.09	0.08	<0.01	<0.01
ぶどう (施設) (小粒) 平成 24 年度	1	74.9	2	1	0.46	0.46	<0.01	<0.01
				3	0.41	0.40	0.01	0.01
				7	0.31	0.30	0.01	0.01
				14	0.29	0.29	0.01	0.01
ぶどう (施設) (小粒) 平成 24 年度	1	68.0	2	1	0.42	0.42	<0.01	<0.01
				3	0.50	0.49	<0.01	<0.01
				7	0.37	0.36	<0.01	<0.01
				14	0.25	0.24	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 <sup>D)</sup> (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					シクラニプロール		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (施設) (大粒) 平成 25 年度	1	78.8	2	1	0.26	0.26	<0.01	<0.01
				3	0.26	0.26	<0.01	<0.01
				7	0.29	0.28	0.01	0.01
				14	0.25	0.24	<0.01	<0.01
				21	0.24	0.24	<0.01	<0.01
茶 (露地) (荒茶) 平成 23 年度	1	179	1	3	8.41	8.38	2.13	2.10
				7	3.14	3.12	0.55	0.54
				14	0.36	0.36	0.12	0.12
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	171	1	3	4.88	4.83	0.09	0.09
				7	3.18	3.10	0.11	0.11
				14	0.46	0.46	0.31	0.30
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
茶 (露地) (熱湯浸出液) 平成 23 年度	1	179	1	3	1.67	1.64	0.12	0.12
				7	0.67	0.66	0.04	0.04
				14	0.06	0.06	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	171	1	3	0.61	0.60	<0.02	<0.02
				7	0.29	0.27	<0.02	<0.02
				14	0.05	0.05	<0.02	<0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
茶 (露地) (荒茶) 平成 24 年度	1	167	1	3	13.0	13.0	1.31	1.30
	1	156	1	3	6.84	6.75	0.68	0.67
	1	170	1	3	28.3	28.0	1.46	1.41
	1	154	1	3	16.5	16.4	0.62	0.62
茶 (露地) (熱湯浸出液) 平成 24 年度	1	167	1	3	1.83	1.76	0.05	0.05
	1	156	1	3	1.27	1.24	0.03	0.03
	1	170	1	3	2.72	2.70	0.04	0.04
	1	154	1	3	2.46	2.40	0.03	0.03

<sup>D)</sup> : シクラニプロール 4.5%液剤を散布処理した。  
 ・ 定量限界未満のデータは定量限界値にくを付した。

<別紙4：後作物残留試験成績>

前作物：きゅうり 処理剤：シクラニプロール 4.5%液剤

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					シクラニプロール		代謝物 C	
					最高値	平均値	最高値	平均値
かぶ (施設) (茎葉) 平成24年度	1	135	2	79	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
かぶ (施設) (根) 平成24年度	1		2	79	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成24年度	1	135	2	59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

・ 定量限界未満のデータは定量限界値にくを付した。

<別紙5：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1～6歳） (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
りんご	0.12	24.2	2.90	30.9	3.71	18.8	2.26	32.4	3.89
日本なし	0.16	6.4	1.02	3.4	0.54	9.1	1.46	7.8	1.25
ネクタリン	0.12	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
すもも（プルーンを含む。）	0.09	1.1	0.10	0.7	0.06	0.6	0.05	1.1	0.10
おうとう	0.36	0.4	0.14	0.7	0.25	0.1	0.04	0.3	0.11
ぶどう	0.49	8.7	4.26	8.2	4.02	20.2	9.90	9.0	4.41
茶	28.0	6.6	185	1.0	28.0	3.7	104	9.4	263
合計			193		36.6		117		273

注)

- ・残留値は、登録又は申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均値のうち、シクラニリプロールの最大値を用いた（参照 別紙3）。
- ・ff：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照52）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
- ・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたシクラニリプロールの推定摂取量（μg/人/日）
- ・ももは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算には用いなかった。

<参照>

1. 食品健康影響評価について（平成 28 年 5 月 10 日付け厚生労働省発生食 0510 第 4 号）
2. 農薬抄録シクラニプロール（平成 27 年 6 月 9 日作成）：石原産業株式会社、一部公表
3. ラットにおける代謝試験（GLP 対応）：Huntingdon life Science Ltd.、2013 年、未公表
4. イヌにおける胆汁排泄試験（非 GLP）：Huntingdon life Science Ltd.、2013 年、未公表
5. 泌乳山羊における代謝（GLP 対応）：Huntingdon life Science Ltd.、2013 年、未公表
6. 産卵鶏における代謝（GLP 対応）：Huntingdon life Science Ltd.、2013 年、未公表
7. りんごにおける代謝（GLP 対応）：Huntingdon life Science Ltd.、2013 年、未公表
8. レタスにおける代謝（GLP 対応）：Huntingdon life Science Ltd.、2013 年、未公表
9. ばれいしょにおける代謝（GLP 対応）：Huntingdon life Science Ltd.、2013 年、未公表
10. 植物試料における異性体存在比分析（GLP 対応）：Huntingdon life Science Ltd.、2013 年、未公表
11. シクラニプロールの好氣的条件下の土壌における動態（GLP 対応）：Smithers Viscient、2013 年、未公表
12. 好氣的条件下の土壌における動態（非 GLP）：Smithers Viscient、2013 年、未公表
13. 土壌試料における異性体存在比分析（非 GLP）：Smithers Viscient、2013 年、未公表
14. シクラニプロールの嫌氣的条件下の土壌における動態（非 GLP）：Smithers Viscient、2013 年、未公表
15. 土壌表面における光分解動態（GLP 対応）：Huntingdon life Science Ltd.、2011 年、未公表
16. 土壌吸脱着性試験（GLP 対応）：Huntingdon life Science Ltd.、2010 年、未公表
17. シクラニプロールの好氣的条件下の水/底質土中における動態（GLP 対応）：Huntingdon life Science Ltd.、2013 年、未公表
18. 加水分解動態試験（GLP 対応）：Huntingdon life Science Ltd.、2010 年、未公表
19. 水中光分解動態試験（GLP 対応）：Huntingdon life Science Ltd.、2013 年、未公表

公表

20. 土壌残留 圃場試験 (畑地状態) : 石原産業株式会社、2011 及び 2012 年、未公表
21. 作物残留試験成績 : 石原産業株式会社、未公表
22. 後作物残留試験成績 : (財) 残留農薬研究所、2012 年、未公表
23. 生体機能への影響に関する試験 (GLP 対応) : (株) 化合物安全性研究所、2013 年、未公表
24. ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon life Science Ltd.、2011 年、未公表
25. ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon life Science Ltd.、2011 年、未公表
26. ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2011 年、未公表
27. 代謝物 NK-1375 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon life Science Ltd.、2012 年、未公表
28. ラットにおける急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon life Science Ltd.、2012 年、未公表
29. ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2011 年、未公表
30. ウサギにおける眼刺激性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2011 年、未公表
31. モルモットにおける皮膚感作性試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2012 年、未公表
32. マウスにおける皮膚感作性試験—局所リンパ節増殖性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2011 年、未公表
33. ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2011 年、未公表
34. マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon life Science Ltd.、2012 年、未公表
35. イヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2013 年、未公表
36. ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon life Science Ltd.、2012 年、未公表
37. ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon life Science Ltd.、2013 年、未公表
38. ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2013 年、未公表
39. イヌを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財)

- 残留農薬研究所、2013年、未公表
40. ラットを用いた飼料混入投与による2年間発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2013年、未公表
  41. マウスを用いた飼料混入投与による78週間発がん性試験 (GLP 対応) : Huntingdon life Science Ltd.、2013年、未公表
  42. ラットにおける二世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (株) 化合物安全性研究所、2013年、未公表
  43. ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2012年、未公表
  44. ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2013年、未公表
  45. 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2013年、未公表
  46. ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験 : (財) 残留農薬研究所、2012年、未公表
  47. チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2011年、未公表
  48. マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2011年、未公表
  49. 代謝物 NK-1375 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon life Science Ltd.、2012年、未公表
  50. 雌マウスを用いた飼料混入投与による28日間反復経口投与免疫毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon life Science Ltd.、2013年、未公表
  51. EFSA : Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance cyclaniliprole, 2016
  52. 平成17~19年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014年2月20日)



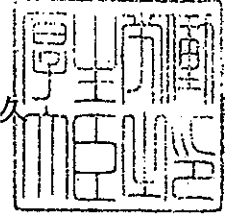




厚生労働省発生食 0131 第1号  
平成 29 年 1 月 31 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬イソフェタミド  
動物用医薬品酢酸メレンゲステロール  
農薬シクラニリプロール  
農薬バクロブトラゾール  
農薬ファモキサドン  
農薬及び動物用医薬品フィプロニル  
農薬フェナザキン  
農薬フェンピラザミン  
農薬ボスカリド  
農薬メタミホップ

平成 29 年 2 月 24 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 29 年 1 月 31 日付け厚生労働省発生食 0131 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくフェナザキンに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# フェナザキン

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：フェナザキン [ Fenazaquin (ISO) ]

(2) 用途：殺虫・殺ダニ剤

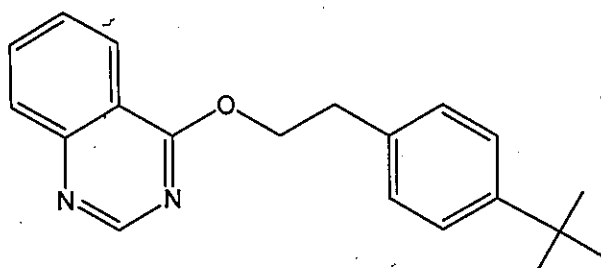
キナゾリン系の殺虫・殺ダニ剤である。ミトコンドリア電子伝達系複合体 I の阻害作用により、殺虫効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及び CAS 番号

4-[4-(*tert*-Butyl)phenoxy]quinazoline (IUPAC)

Quinazoline, 4-[2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]ethoxy]- (CAS:No. 120928-09-8)

(4) 構造式及び物性



分子式	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O
分子量	306.40
水溶解度	102 µg/L (pH 7)
分配係数	log <sub>10</sub> Pow = 5.71 (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

また、茶、アーモンド等に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

海外での使用方法

(1) 200 g/L フェナザキンフロアブル (米国)

作物名	適用病害虫名	1回当たり使用量	フェナザキンの総使用量	使用時期	使用方法
アーモンド	ニセクローバーピラハダニ	0.334-0.504 kg ai/ha	0.504 kg ai/ha	収穫7日前まで	茎葉散布
おうとう	リンゴハダニ McDaniel spider mite ( <i>Tetranychus mcdanieli</i> ) Pacific spider mite ( <i>Tetranychus pacificus</i> ) Strawberry spider mite ( <i>Tetranychus turkestanii</i> ) トドマツノハダニ ナミハダニ Willamette spider mite ( <i>Eotetranychus willamettei</i> ) モモサビダニ うどんこ病	0.334-0.504 kg ai/ha	0.504 kg ai/ha	収穫3日前まで	茎葉散布

ai: active ingredient (有効成分)

(2) 10%フェナザキン乳剤 (EU)

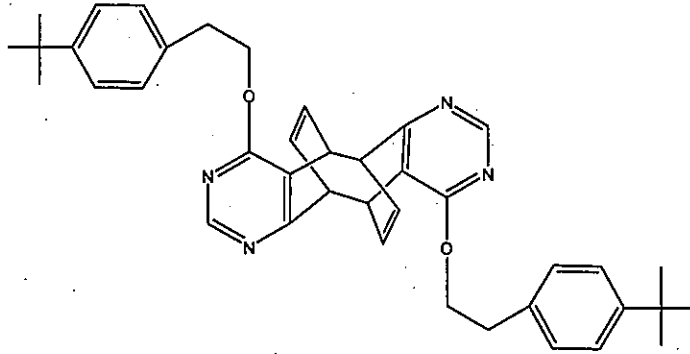
作物名	適用病害虫名	1回当たり使用量	フェナザキンの総使用量	使用時期	使用方法
茶	カンザワハダニ Pink mite チャノサビダニ Scarlet mite	0.1 kg ai/ha	0.1 kg ai/ha	収穫7日前まで	茎葉散布

### 3. 作物残留試験

#### (1) 分析の概要

##### ① 分析対象の化合物

- ・フェナザキン
- ・フェナザキン二量体 (以下、代謝物M12という)



代謝物M12

##### ② 分析法の概要

###### i) フェナザキン

試料にアセトニトリル・水 (9:1) 混液を加え、 $60 \pm 5^\circ\text{C}$  に加温して抽出する。5% 炭酸ナトリウム溶液を加えてヘキサンに転溶し、フロリジルカラム及び $\text{NH}_2$ カラムで精製した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) を用いて定量する。

定量限界 : 0.01 ppm

###### ii) フェナザキン及び代謝物 M12

試料からアセトニトリルで抽出し、ジクロロメタンに転溶する。SAX カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量する。

定量限界 : 0.01 ppm

#### (2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1 及び 1-2 を参照。

### 4. ADI 及び ArfD の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフェナザキンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：0.46 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.0046 mg/kg 体重/day

(2) ARfD

無毒性量：10 mg/kg 体重

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 発生毒性試験

安全係数：100

ARfD：0.1 mg/kg 体重

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価は行われておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてアーモンド、かんきつ等に、EUにおいて仁果類、茶等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フェナザキンとする。

一部の作物残留試験において代謝物 M12 が分析されているが、代謝物 M12 の残留濃度はフェナザキン (親化合物) と比較して低い残留濃度であることから、農産物の規制対象として、代謝物 M12 を含めないこととする。また、米国及び EU も残留の規制対象をフェナザキンのみとしている。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてフェナザキン及び代謝物 M12 を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

### (3) 暴露評価

#### ① 長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3-1参照。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	26.4
幼小児 (1~6歳)	15.0
妊婦	13.8
高齢者 (65歳以上)	36.7

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

#### 〈参考〉

また、食品安全委員会の食品健康影響評価における農産物中の暴露評価対象物質がフェナザキン及び代謝物M12であることから、農産物については代謝物M12も含めて暴露評価を実施した。なお、代謝物M12はフェナザキンに対する残留比率を用いて基準値案から推定した。詳細な暴露評価は別紙3-2参照。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	26.9
幼小児 (1~6歳)	15.3
妊婦	14.1
高齢者 (65歳以上)	37.4

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

#### ② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量(ESTI)を算出したところ、一般(1歳以上)及び、幼小児(1~6歳)のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量(ARfD)を超えていない<sup>注)</sup>。詳細な暴露評価は別紙4-1、4-2、4-3及び4-4参照。

注) 基準値案を用い、平成17~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成22年度の厚生労働科学研究の結果に基づきESTIを算出した。

## フェナザキン作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注) 【フェナザキン/代謝物M12】	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
アーモンド (仁部)	5	200 g/L フロア ブル	0.49-0.53 kg ai/ha 茎葉散布	1	1, 7, 14, 21	圃場A : 0.011/ND
					7	圃場B : <0.01/ND
						圃場C : <0.01/ND
						圃場D : <0.01/ND
						圃場E : <0.01/ND
おうとう (全果)	6	200 g/L フロア ブル	0.50 kg ai/ha 茎葉散布	1	0, 3, 7, 10, 14	圃場A : 0.474/<0.01
					3	圃場B : 0.487/<0.01
						圃場C : 0.914/0.013
						圃場D : 0.255/<0.01
						圃場E : 0.554/<0.01
						圃場F : 0.836/<0.01

ND = not detected (検出限界 0.003 ppm)

注) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)  
表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。



## フェナザキン作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
茶 (荒茶)	4	10% 乳剤	0.1 ai kg/ha 茎葉散布	1	0, 3, 7, 10, 14	圃場A: 4.97
						圃場B: 2.76
						圃場C: 3.29
						圃場D: 4.65

注) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)  
表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
おうとう(チェリーを含む。)	2		IT		2.0 米国	【0.255-0.914(n=6)(米国)】
アーモンド	0.02		IT		0.02 米国	【<0.01-0.011(n=5)(米国)】
茶	10		IT		10 EU	【2.76-4.97(n=4)(荒茶)(EU)】

「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートライセンス申請に基づく基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

フェナザキン推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
おとう (チェリーを含む)	2	2	0.8	1.4	0.2	0.6
アーモンド	0.02	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	10	10	66.0	10.0	37.0	94.0
計			66.8	11.4	37.2	94.6
ADI比 (%)			26.4	15.0	13.8	36.7

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

フェナザキン (代謝物M12を含む) 推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm) <sup>注)</sup>	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
おうとう (チェリーを含む。)	2	2.04	0.8	1.4	0.2	0.6
アーモンド	0.02	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	10	10.2	67.3	10.2	37.7	95.9
計			68.1	11.6	37.9	96.5
ADI比 (%)			26.9	15.3	14.1	37.4

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

注)「暴露評価に用いた数値」欄の値は、おうとう及びアーモンドについては、作物残留試験より算出したフェナザキンに対する代謝物M12の残留比率(0.018、1.5)を用いて基準値案から推定したフェナザキン及び代謝物M12の合計濃度。茶については、代謝物M12のデータがないため、おうとうのデータを用いた。

## フェナザキン推定摂取量 (短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (食品群)	推定摂取量 (g/1日)	フェナザキン含有率 (ppm)	推定摂取量 (ppm)	ESTI (ppm)	ESTI/ARFD (%)
おとう (チェリーを含む。)	おとう	2	2	5.0	5
アーモンド	アーモンド	0.02	0.02	0.0	0
茶	緑茶類	10	10	6.1	6

ESTI : 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁 (値が100を超える場合は有効数字2桁) とし四捨五入して算出した。

フェナザキン推定摂取量（短期）：幼小児（1～6歳）

食品	推定摂取量 (ESTI) (mg/日)	推定摂取量 (ESTI) (μg/日)	推定摂取量 (ESTI) (μg/日)	推定摂取量 (ESTI) (μg/日)	
茶	緑茶類	10	10	9.6	10

ESTI：短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD (%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

## フェナザキン (代謝物M12を含む) 推定摂取量 (短期) : 一般(1歳以上)

食品名	推定摂取量 (g/day)	フェナザキン濃度 (ppm)	代謝物M12濃度 (ppm)	フェナザキン摂取量 (ppm)	代謝物M12摂取量 (ppm)
おとう (チェリーを含む。)	2	2.04	5.1	5	5
アーモンド	0.02	0.05	0.0	0	0
茶	10	10.2	6.2	6	6

ESTI : 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁 (値が100を超える場合は有効数字2桁) とし四捨五入して算出した。

注)「暴露評価に用いた数値」欄の値は、おとう及びアーモンドについては、作物残留試験より算出したフェナザキンに対する代謝物M12の残留比率(0.018、1.5)を用いて基準値案から推定したフェナザキン及び代謝物M12の合計濃度。茶については、代謝物M12のデータがないため、おとうのデータを用いた。

## フェナザキン (代謝物M12を含む) 推定摂取量 (短期) : 幼小児 (1~6歳)

食品	推定摂取量 (g/日)	フェナザキン (ppm)	代謝物M12 (ppm)	ESTI (ppb/日)	ESTI/ARFD (%)
茶	緑茶類	10	10.2	9.8	10

ESTI : 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD (%) の値は、有効数字1桁 (値が100を超える場合は有効数字2桁) とし四捨五入して算出した。

注) 「暴露評価に用いた数値」欄の値は、茶については、代謝物M12のデータがないため、おうとうの作物残留試験より算出したフェナザキンに対する代謝物M12の残留比率 (0.018) を用いて基準値案から推定したフェナザキン及び代謝物M12の合計濃度。



(参考)

これまでの経緯

- 平成26年10月 6日 インポートトレランス設定の要請(茶、アーモンド等)  
平成27年11月16日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成28年10月25日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成29年 1月 31日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成29年 2月 1日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 稚山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長  
石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長  
井之上 浩一 立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授  
折戸 謙介 麻布大学獣医生理学教授  
魏 民 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授  
佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授  
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問  
佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授  
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授  
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長  
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長  
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問  
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授  
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○: 部会長)

答申(案)

フェナザキン

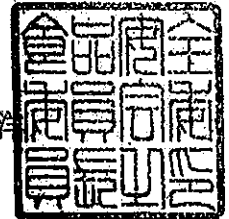
食品名	残留基準値 ppm
おとうろ(チェリーを含む。)	2
アーモンド	0.02
茶	10



府 食 第 644 号  
平成 28 年 10 月 25 日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



#### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成 27 年 11 月 16 日付け厚生労働省発生食 1116 第 2 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフェナザキンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

#### 記

フェナザキンの一日摂取許容量を 0.0046 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.1 mg/kg 体重と設定する。

別添

# 農薬評価書

# フェナザキン

2016年10月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット.....	8
(2) ラット、マウス及びハムスター.....	10
2. 植物体内運命試験.....	11
(1) ぶどう.....	11
(2) りんご①.....	13
(3) りんご②.....	14
(4) オレンジ.....	16
(5) とうもろこし.....	16
3. 土壌中運命試験.....	18
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	18
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	18
(3) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	19
(4) 土壌表面光分解試験.....	19
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験①.....	19
(2) 加水分解試験②.....	20
(3) 水中光分解試験.....	20
5. 土壌残留試験.....	20
6. 作物残留試験.....	20
(1) 作物残留試験.....	20

7. 一般薬理試験	20
8. 急性毒性試験	20
(1) 急性毒性試験	20
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	21
9. 皮膚感作性試験	22
10. 亜急性毒性試験	22
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	22
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	22
(3) 90日間亜急性毒性試験 (ハムスター)	23
(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	24
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	25
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	25
(3) 18か月間発がん性試験 (ハムスター)	26
12. 生殖発生毒性試験	26
(1) 2世代繁殖試験 (ラット) ①	26
(2) 2世代繁殖試験 (ラット) ②	27
(3) 発生毒性試験 (ラット)	28
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	28
13. 遺伝毒性試験	28
14. その他の試験	29
(1) 28日間免疫毒性試験 (ラット)	29
III. 食品健康影響評価	30
・別紙1: 代謝物/分解物略称	35
・別紙2: 検査値等略称	36
・別紙3: 作物残留試験成績 (海外)	37
・参照	41

### <審議の経緯>

- 2014年 10月 6日 インポートトレランス設定の要請（茶、アーモンド等）  
2015年 11月 16日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価  
について要請（厚生労働省発生食 1116 第2号）  
2015年 11月 17日 関係書類の接受（参照 1～37）  
2015年 11月 24日 第585回食品安全委員会（要請事項説明）  
2016年 2月 3日 第52回農薬専門調査会評価第一部会  
2016年 5月 24日 追加資料受理（参照 38～41）  
2016年 8月 1日 第56回農薬専門調査会評価第一部会  
2016年 8月 26日 第139回農薬専門調査会幹事会  
2016年 9月 6日 第621回食品安全委員会（報告）  
2016年 9月 7日 から10月6日まで 国民からの意見・情報の募集  
2016年 10月 19日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2016年 10月 25日 第627回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

（2015年7月1日から）

- 佐藤 洋（委員長）  
山添 康（委員長代理）  
熊谷 進  
吉田 緑  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2016年3月31日まで）

#### ・幹事会

- |            |       |       |
|------------|-------|-------|
| 西川秋佳（座長）   | 小澤正吾  | 林 真   |
| 納屋聖人（座長代理） | 三枝順三  | 本間正充  |
| 赤池昭紀       | 代田眞理子 | 松本清司  |
| 浅野 哲       | 永田 清  | 與語靖洋  |
| 上路雅子       | 長野嘉介  | 吉田 緑* |

#### ・評価第一部会

- |            |      |      |
|------------|------|------|
| 上路雅子（座長）   | 清家伸康 | 藤本成明 |
| 赤池昭紀（座長代理） | 林 真  | 堀本政夫 |
| 相磯成敏       | 平塚 明 | 山崎浩史 |
| 浅野 哲       | 福井義浩 | 若栗 忍 |

- |             |       |      |
|-------------|-------|------|
| 篠原厚子        |       |      |
| ・評価第二部会     |       |      |
| 吉田 緑 (座長) * | 腰岡政二  | 細川正清 |
| 松本清司 (座長代理) | 佐藤 洋  | 本間正充 |
| 小澤正吾        | 杉原数美  | 山本雅子 |
| 川口博明        | 根岸友恵  | 吉田 充 |
| 桑形麻樹子       |       |      |
| ・評価第三部会     |       |      |
| 三枝順三 (座長)   | 高木篤也  | 中山真義 |
| 納屋聖人 (座長代理) | 田村廣人  | 八田稔久 |
| 太田敏博        | 中島美紀  | 増村健一 |
| 小野 敦        | 永田 清  | 義澤克彦 |
| ・評価第四部会     |       |      |
| 西川秋佳 (座長)   | 佐々木有  | 本多一郎 |
| 長野嘉介 (座長代理) | 代田眞理子 | 森田 健 |
| 井上 薫**      | 玉井郁巳  | 山手丈至 |
| 加藤美紀        | 中塚敏夫  | 與語靖洋 |
- \* : 2015年6月30日まで  
\*\* : 2015年9月30日まで

(2016年4月1日から)

- |             |       |       |
|-------------|-------|-------|
| ・幹事会        |       |       |
| 西川秋佳 (座長)   | 三枝順三  | 長野嘉介  |
| 納屋聖人 (座長代理) | 代田眞理子 | 林 真   |
| 浅野 哲        | 清家伸康  | 本間正充  |
| 小野 敦        | 中島美紀  | 與語靖洋  |
| ・評価第一部会     |       |       |
| 浅野 哲 (座長)   | 桑形麻樹子 | 平林容子  |
| 平塚 明 (座長代理) | 佐藤 洋  | 本多一郎  |
| 堀本政夫 (座長代理) | 清家伸康  | 森田 健  |
| 相磯成敏        | 豊田武士  | 山本雅子  |
| 小澤正吾        | 林 真   | 若栗 忍  |
| ・評価第二部会     |       |       |
| 三枝順三 (座長)   | 高木篤也  | 八田稔久  |
| 小野 敦 (座長代理) | 中島美紀  | 福井義浩  |
| 納屋聖人 (座長代理) | 中島裕司  | 本間正充  |
| 腰岡政二        | 中山真義  | 美谷島克宏 |
| 杉原数美        | 根岸友恵  | 義澤克彦  |
| ・評価第三部会     |       |       |
| 西川秋佳 (座長)   | 加藤美紀  | 高橋祐次  |
| 長野嘉介 (座長代理) | 川口博明  | 塚原伸治  |
| 與語靖洋 (座長代理) | 久野壽也  | 中塚敏夫  |
| 石井雄二        | 篠原厚子  | 増村健一  |



太田敏博

代田眞理子

吉田 充

**<第 56 回農業専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>**

赤池昭紀

藤本成明

**<第 139 回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

赤池昭紀

永田 清

松本清司

上路雅子

## 要 約

キナゾリン系殺虫剤・殺ダニ剤である「フェナザキン」(CAS No.120928-09-8)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス及びハムスター)、植物体内運命(ぶどう、りんご等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、ハムスター及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(ハムスター)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、免疫毒性(ラット)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験の結果から、フェナザキン投与による影響は、体重(増加抑制)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフェナザキン及び代謝物 M12 と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.46 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0046 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フェナザキンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の10 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤・殺ダニ剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：フェナザキン

英名：fenazaquin (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：4-*tert*-ブチルフェネチルキナゾリン-4-イルエーテル

英名：4-*tert*-butylphenethyl quinazolin-4-yl ether

#### CAS (No. 120928-09-8)

和名：4-[2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]エトキシ]キナゾリン

英名：4-[2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]ethoxy]quinazoline

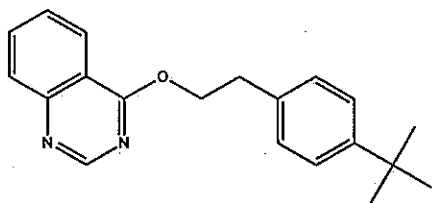
### 4. 分子式

$C_{20}H_{22}N_2O$

### 5. 分子量

306.4

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

フェナザキンは、ダウエランコ社（現ダウアグロサイエンス社）によって開発されたキナゾリン系の殺虫剤・殺ダニ剤であり、ミトコンドリア呼吸鎖電子伝達系 Complex I の阻害により、殺虫効果を示すと考えられている。

国内での農薬登録はなされていない。今回、インポートトレランス設定（茶、アーモンド等）の要請がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、フェナザキンのフェニル環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ] フェナザキン」という。）及びキナゾリン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[qui- $^{14}\text{C}$ ] フェナザキン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフェナザキンの濃度 (mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ) に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

Fischer ラット（一群雌雄各 3~6 匹）に [phe- $^{14}\text{C}$ ] フェナザキン及び [qui- $^{14}\text{C}$ ] フェナザキンを等量に調製し、1 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）若しくは 30 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与、又は非標識フェナザキンを低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に [phe- $^{14}\text{C}$ ] フェナザキン及び [qui- $^{14}\text{C}$ ] フェナザキンを等量に調製し、低用量で単回経口投与（以下 [1. (1)] において「反復投与」という。）して、動物体内運命試験が実施された。試験群は表 1 に示されている。

表 1 動物体内運命試験における試験群

試験群	投与方法	投与量	性別及び匹数	試験項目
I	単回経口	1 mg/kg 体重	雌雄各 3 匹	代謝及び排泄
II	単回経口	1 mg/kg 体重	雌雄各 5 匹	分布、代謝及び排泄
III	単回経口	30 mg/kg 体重	雌雄各 6 匹	分布、代謝*及び排泄
IV	反復経口	1 mg/kg 体重/日	雌雄各 5 匹	分布、代謝及び排泄

\*: 5 匹を使用

#### ① 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④] における尿中放射能から、経口投与後 168 時間の吸収率は低用量投与群で少なくとも 18.3%、高用量投与群で少なくとも 16.4%と算出された。

#### ② 分布

試験群 II、III 及び IV により分布が検討された。

投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても脂肪及び卵巣の放射能濃度が比較的高かった。残留放射能の分布に投与量及び投与方法の違いによる顕著な差は認められなかった。

(参照 1、2)

表 2 投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 168 時間後
単回経口 (試験群Ⅱ)	1	雄	脂肪(0.054)、肝臓(0.004)、骨 (0.004)、血液(0.004)
		雌	脂肪(0.131)、卵巣(0.023)、子宮(0.008)、骨 (0.007)、肺(0.005)、 カーカス <sup>1</sup> (0.005)、血液(0.004)
単回経口 (試験群Ⅲ)	30	雄	脂肪(2.18)、骨(0.178)、脾臓(0.138)、肝臓(0.122)、血液(0.115)
		雌	脂肪(2.67)、卵巣(0.582)、骨 (0.191)、脾臓(0.171)、カーカス (0.101)、肝臓(0.098)、子宮(0.098)、肺(0.091)、血液(0.073)
反復経口 (試験群Ⅳ)	1	雄	脂肪(0.079)、骨 (0.006)、肺(0.006)、カーカス(0.005)、血液 (0.005)、血漿(0.005)
		雌	脂肪(0.091)、卵巣(0.015)、骨(0.005)、カーカス(0.004)、肺 (0.004)、脾臓 (0.003)、肝臓(0.003)、血液 (0.003)、血漿(0.003)

### ③ 代謝 (尿及び糞)

試験群Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ及びⅣにおいて得られた尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 3 に示されている。

尿中では、いずれの投与群においても、未変化のフェナザキンは認められず、主な代謝物として M2 が認められた。

糞中では未変化のフェナザキンのほか、主な代謝物として、M1、M3、M4 及び M11 が認められた。(参照 1、2)

表 3 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フェナザ キン	代謝物
単回経口	1	雄	尿	ND	M2(5.8)、未同定 NA-1(3.2)、未同定 NN-2 複合体(2.8)、 未同定 NN-3 複合体 (1.7) 、未同定 NN-1(0.1)
			糞	1.0	M1(17.3)、M4(10.5)、M3(6.9)、M11(2.2)
		雌	尿	ND	M2(4.7)、未同定 NN-2 複合体(2.7)、未同定 NA-1(2.7)、 未同定 NN-3 複合体 (2.2) 、未同定 NN-1(0.4)
			糞	1.8	M1(13.7)、M4(9.3)、M3(5.3)、M11(0.7)
	30	雄	尿	ND	M2(5.7)、未同定 NA-1(3.3)、未同定 NN-2 複合体(1.4)、 未同定 NN-3 複合体 (1.4) 、未同定 NN-1(0.1)
			糞	8.3	M1(16.4)、M4(6.1)、M3(4.3)、M11(1.4)
		雌	尿	ND	M2(4.2)、未同定 NA-1(2.2)、未同定 NN-3 複合体(1.3)、 未同定 NN-2 複合体 (1.2) 、未同定 NN-1(0.3)
			糞	15.0	M1(11.9)、M4(4.8)、M3(3.5)、M11(0.4)

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

反復経口	1	雄	尿	ND	M2(4.8)、未同定 NN-2 複合体 (2.0)、未同定 NA-1 (1.9)、未同定 NN-3 複合体 (1.5)、未同定 NN-1(0.1)
			糞	1.9	M1(19.9)、M4(9.8)、M3(8.4)、M11(1.5)
		雌	尿	ND	M2(4.9)、未同定 NN-2 複合体 (2.2)、未同定 NN-3 複合体 (1.3)、未同定 NA-1 (1.2)、未同定 NN-1(0.5)
			糞	3.6	M1(14.2)、M4(10.4)、M3(3.8)、M11(0.5)

ND：検出せず

注)未同定 NA-1:中性アグリコン画分において TLC 分析により 1 つのバンドで確認された代謝物。

未同定 NN-2 複合体：尿の中性非抱合画分中の NN-2 及び NN-2A の合計。

未同定 NN-3 複合体：尿の中性非抱合画分中の NN-3 及び NN-3A の合計。

未同定 NN-1：尿の中性非抱合画分で最も極性が低いもの。

動物体内における主要代謝経路は、エーテル結合の開裂又はアルキル側鎖の酸化であると考えられた。

#### ④ 排泄

試験群 I、II、III 及び IV により排泄が検討された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

排泄パターンに性別及び投与量の違いによる顕著な差は認められなかった。

(参照 1、2)

表 4 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	試料採取時間 (時間)		
			0~24	0~48	0~168
1 (単回経口)	雄	尿	15.9	19.6	20.9
		糞	49.0	72.1	85.8
	雌	尿	16.8	18.3	19.4
		糞	67.5	77.2	81.2
1 (反復経口)	雄	尿	16.4	17.9	18.8
		糞	63.5	80.6	88.9
	雌	尿	15.2	17.0	18.3
		糞	63.9	76.7	82.7
30 (単回経口)	雄	尿	10.0	17.9	19.6
		糞	18.6	58.0	71.9
	雌	尿	9.20	14.5	16.4
		糞	29.5	62.0	73.0

## (2) ラット、マウス及びハムスター

### ① 血中濃度推移

<sup>14</sup>C-フェナザキン (標識位置不明) を、Fischer ラット (一群雌雄 3 匹) に 1、10 若しくは 30 mg/kg 体重、ICR マウス (一群雌雄 3 匹) に 30、300 若しくは 750 mg/kg 体重又はシリアンゴールデンハムスター (一群雌雄 3 匹) に 5、25

若しくは 125 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメーターは表 5 に示されている。

いずれの種でも設定されている 25 又は 30 mg/kg 体重において、吸収はラットに比べマウス及びハムスターで比較的速やかであった。T<sub>1/2</sub>はラットで 20.5～23.8 時間、マウスで 2.8～2.9 時間、ハムスターで 50.7～65.6 時間であり、ラット及びハムスターに比べマウスで速やかに消失した。マウスの 750 mg/kg 体重投与群の雌では、血漿中放射能濃度の第二のピークが 48 時間後に認められた。(参照 39)

表 5 血漿中薬物動態学的パラメーター

ラット						
投与量(mg/kg 体重)	1		10		30	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C <sub>max</sub> (µg/g)	0.202	0.255	2.52	3.99	4.82	8.47
T <sub>max</sub> (hr)	8	8	8	8	24	8
T <sub>1/2</sub> (hr)	29.0	34.7	21.2	23.3	23.8	20.5
AUC <sub>0-∞</sub> (hr·µg/g)	7.35	6.26	78.7	78.5	227	249
マウス						
投与量(mg/kg 体重)	30		300		750*	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C <sub>max</sub> (µg/g)	8.0	6.4	39.0	17.3	34.5	28.5/64.7
T <sub>max</sub> (hr)	0.5	1	4	1	4	2/48
T <sub>1/2</sub> (hr)	2.9	2.8	27.5	9.1	136	—
AUC <sub>0-∞</sub> (hr·µg/g)	42.5	34.9	380	302	1,170	1,960
ハムスター						
投与量(mg/kg 体重)	5		25		125	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C <sub>max</sub> (µg/g)	0.66	0.79	2.39	2.82	7.30	10.5
T <sub>max</sub> (hr)	2	1	2	2	4	8
T <sub>1/2</sub> (hr)	75.1	88.9	90.4	56.3	50.7	65.6
AUC <sub>0-∞</sub> (hr·µg/g)	6.59	8.00	37.0	43.5	248	293

\*：雌において放射能濃度のピークが 2 つ認められたため、C<sub>max</sub> 及び T<sub>max</sub> は 2 つの数値を示した。  
 —：参照した資料において算出されず。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) ぶどう

ぶどう (品種：カベルネ・ソーヴィニヨン) に、乳剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C] フェナザキン若しくは [qui-<sup>14</sup>C] フェナザキンを、10.5 mg ai/区の用量で花期終了 2～3 週後 (以下 [2. (1)] において「初期」という。) 若しくは 15 mg ai/区 (慣行濃度) の用量で花期終了 9～10 週後 (以下 [2. (1)] において「後期」という。)

に花房処理、又は 9 mg ai/区の用量で初期に枝茎葉散布処理し、初期処理及び枝茎葉処理では処理 0、49 及び 76 日後、後期処理では処理 28 日後にそれぞれ果実を、枝茎葉処理では果実のほか枝茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、[phe-<sup>14</sup>C]フェナザキン又は[qui-<sup>14</sup>C]フェナザキンを、150 mg ai/区の用量（以下 [2. (1)] において「10 倍処理区」という。）で花期終了 9~10 週後（後期）に花房処理し、処理 28 日後に果実を採取して、代謝物の同定が行われた。

初期及び後期処理後の放射能分布は表 6、初期処理 49 及び 76 日後の残留放射能及び代謝物は表 7 に示されている。

HPLC 分析において、初期処理 49 及び 76 日後の果実中における主要成分は未変化のフェナザキンであり、25.3~39.1%TRR 認められた。10%TRR を超える代謝物として M3 が最大 12.9%TRR 認められた。また、初期処理 76 日後の表面洗浄液と抽出画分の合計において代謝物 M7 が 7.7%TRR、M9 が 4.1%TRR 認められ、抽出物の水相画分のβ-グルコシダーゼ加水分解及び抽出残渣のアルカリ加水分解後にそれぞれ 26.2%TRR 及び 12.3%TRR となった。TLC による分析では代謝物 M1 及び M10 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。後期処理 28 日後の果実中においても、主要成分は未変化のフェナザキンであった。代謝物として M3、M6、M7、M8 及び M10 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。10 倍処理区でも同様の結果であった。

枝茎葉処理において、茎葉からは放射能（10 mg/kg）が検出されたが、果実からはほとんど検出されなかった。（参照 1、2、38）

表 6 初期及び後期処理後の放射能分布 (%TRR)

散布処理	標識化合物	処理後日数	表面洗浄液			果実	
			10%メタノール	ジクロロメタン	100%メタノール	抽出液	結合残渣
初期処理	[phe- <sup>14</sup> C]	0	0.7	21.4	55.4	17.5	5.0
		49	13.4	25.6	21.3	34.3	5.4
		76	6.6	14.0	13.1	44.6	21.7
	[qui- <sup>14</sup> C]	0	0.9	25.2	54.8	15.9	3.2
		49	7.9	18.1	17.5	37.7	18.8
		76	5.4	11.0	12.9	39.1	31.6
後期処理	[phe- <sup>14</sup> C]	28	2.7	56.8	11.9	28.7*	
	[qui- <sup>14</sup> C]	28	5.6	38.2	17.5	38.8*	

\* : 抽出液及び結合残渣の合計

表 7 初期処理後の残留放射能及び代謝物 (%TRR) (HPLC 分析)

標識体	処理後日数	分布	フェナザキン	M3	M6	M7	M8	M9



[phe- <sup>14</sup> C] フェナザ キン	49 日	表面洗浄液						
		ジクロロメタン	22.0	3.6	ND	ND	ND	ND
		100%メタノール	9.5	2.7	ND	ND	ND	ND
		抽出画分	7.6	6.6	ND	ND	ND	ND
	合計	39.1	12.9	/	/	/	/	
	76 日	表面洗浄液						
		ジクロロメタン	12.7	1.3	ND	ND	ND	ND
		100%メタノール	5.9	2.8	0.8	ND	ND	1.6
		抽出画分	8.1	4.9	1.9	ND	ND	2.5
		(小計)	26.7	9.0	2.7	/	/	4.1
加水分解								
抽出画分水相		ND	ND	ND	ND	ND	8.2	
抽出残渣	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
合計	26.7	9.0	2.7	/	/	12.3		
[qui- <sup>14</sup> C] フェナザ キン	49 日	表面洗浄液						
		ジクロロメタン	14.2	0.9	ND	ND	ND	ND
		100%メタノール	7.5	1.1	ND	3.1	ND	ND
		抽出画分	5.0	1.1	ND	1.0	1.6	ND
	合計	26.7	3.1	/	4.1	1.6	/	
	76 日	表面洗浄液						
		ジクロロメタン	9.5	0.9	ND	0.6	ND	ND
		100%メタノール	6.0	2.0	ND	4.8	ND	ND
		抽出画分	9.8	3.1	ND	2.3	ND	ND
		(小計)	25.3	6.0	/	7.7	/	/
		加水分解						
		抽出画分水相	ND	ND	ND	4.1	ND	ND
	抽出残渣	ND	ND	ND	14.4	ND	ND	
合計	25.3	6.0	/	26.2	/	/		

ND : 検出せず  
/: 該当なし

## (2) りんご①

りんご(品種:MUIIA)に、乳剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]フェナザキン又は[qui-<sup>14</sup>C]フェナザキンを、慣行濃度の4倍となる450 g ai/ha (320 mg/樹)の用量で、果実が2~3 cmの時期(以下[2. (2)]において「初期」という。)若しくは果実が6~7 cmの時期(以下[2. (2)]において「後期」という。)に茎葉散布処理し、初期処理では処理0、4、7、14、29、57及び92日後、後期処理では処理0、7、14、28及び42日後にそれぞれ果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能は表8に示されている。

果肉中に未変化のフェナザキンは認められず、複数の未同定代謝物が認められ

たが、いずれも 3%TRR 以下であった。

果皮中における主要成分は未変化のフェナザキンで、ほかに代謝物 M8 及び M10 が認められたが、いずれも 5%TRR 以下であった。

また、[phe-<sup>14</sup>C]フェナザキン処理区の一部の果実を散布直後に被覆し遮光して、光分解について検討された結果、果実中のフェナザキンは、遮光しない場合には散布 14 日後に 40.6%TRR に減少したのに対し、遮光下では 86.5%TRR であり、フェナザキンの代謝への光分解の関与が示唆された。(参照 1、3)

表 8 各試料中の総残留放射能 (mg/kg)

試料	初期処理		後期処理	
	[phe- <sup>14</sup> C] フェナザキン	[qui- <sup>14</sup> C] フェナザキン	[phe- <sup>14</sup> C] フェナザキン	[qui- <sup>14</sup> C] フェナザキン
果皮	0.653	0.802	1.92	2.47
果肉	0.026	0.029	0.050	0.063
全果実	0.136	0.161	0.367	0.489

### (3) りんご②

りんご (品種: ゴールデンデリシャス) に、乳剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C]フェナザキン若しくは [qui-<sup>14</sup>C]フェナザキンを、33 mg ai/L (慣行濃度の 0.333 倍) 若しくは 133 mg ai/L (慣行濃度の 1.33 倍) の用量で、果実が 2.5 cm の時期 (以下 [2. (3)]において「初期」という。) 又は初期処理 5 週間後 (以下 [2. (3)]において「後期」という。) に果実に散布処理し、初期処理では処理 0、7、14、28 及び 105 日後、後期処理では処理 0 及び 70 日後にそれぞれ果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

りんご試料における残留放射能及び代謝物は表 9 に示されている。

果実中の主要成分は未変化のフェナザキンであり、10%TRR を超える代謝物として M12 が認められた。また、[phe-<sup>14</sup>C]フェナザキンを低用量で後期処理した後 14 日間遮光し光分解について検討された結果、果実中のフェナザキンは 103%TRR であり、フェナザキンの代謝への光の関与が示唆された。また、遮光条件下では代謝物 M12 は認められなかったことから、代謝物 M12 は光分解生成物であることが示唆された。(参照 1、40、41)

表 9 りんご果実中の残留放射能及び代謝物

標識体	処理時期	処理濃度 (mg ai/L)	処理後 日数 (日)	総残留放射能 (mg/kg)	抽出性放射能(%TRR)		抽出残渣 (%TRR)
					フェナザキン	代謝物	
[phe- <sup>14</sup> C] フェナザキン	初期	33	0	0.367	99.2	ND	1.4
			7	0.144	57.8	M12(31.6)、 M3/M10(1.3)	9.1

			14	0.078	40.7	M12(30.6)	16.1			
			28	0.030	28.5	M12(19.8)	28.0			
			105	0.005	20.8	M12 (16.1)	53.3			
		133		0	1.16	99.3	M3/M10(0.5)	0.4		
				7	0.505	61.0	M12(22.6)、 M3/M10(0.9)、未同 定成分(0.9)	6.8		
				14	0.437	59.1	M12(32.1)、 M3/M10(1.1)、未同 定成分(0.6)	9.1		
				28	0.145	49.7	M12(28.4)、 M3/M10(3.4)、未同 定成分(1.2)	17.4		
				105	0.048	16.7	M12(17.9)、未同定 成分(4.1)、 M3/M10(1.9)	35.0		
				33		0	0.223	104	ND	1.6
						70	0.032	26.3	M12(18.4)	40.8
		133		0	0.918	97.6	M3/M10(0.6)	0.4		
				70	0.121	23.2	M12(32.5)、 M6(4.7)、未同定成 分(3.1)、 M3/M10(1.2)	25.3		
		33 (暗所 対照区)		14	0.140	103	M3/M10(0.6)	3.0		
		[qui- <sup>14</sup> C] フェナ ザキン	初期	33	0	0.369	98.0	M7(0.4)	1.8	
7	0.155				72.1	M12(9.6)、M 8 (0.6)、M7(0.5)、未 同定成分(0.1)	16.0			
14	0.133				57.4	M12(17.6)、 M8(2.6)	31.0			
28	0.043				42.0	M12(10.7)、 M8(1.6)	40.6			
105	0.011				9.7	M12(8.0)	70.1			
133				0	1.03	99.9	ND	0.6		
				7	0.608	75.7	M12(10.1)、 M7(1.9)、M8(0.4)	12.1		
				14	0.426	58.9	M12(19.2)、 M8(1.1)、M7(0.9)	18.2		
				28	0.199	36.3	M12(17.7)、 M7(4.3)、M8(3.2)、	29.5		

						未同定成分(1.7)、 M3(0.4)	
			105	0.045	12.2	M12(12.5)、 M8(5.2)、M4(0.8)	63.9
	後期	33	0	0.167	98.0	M8(0.1)	1.3
			70	0.042	32.6	M12(6.7)	51.5
		133	0	0.814	98.1	M8(0.3)	0.3
			70	0.172	33.4	M12(13.7)、 M8(6.5)、未同定成 分(3.3)、M7(1.0)	40.5

ND：検出せず

#### (4) オレンジ

オレンジ（品種：バレンシアオレンジ）に、乳剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]フェナザキン又は[qui-<sup>14</sup>C]フェナザキンを収穫 191 日前及び 63 日前に慣行濃度の 4 倍となる 1.2 g ai/樹の用量で樹木に散布処理し、1 回目散布 0、28、112 及び 191 日後、2 回目散布 0、19 及び 63 日後にそれぞれ果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。

放射能は主に果皮に認められ、85.7～99.1%TRR であった。

1 回目処理 191 日後における、果実中の総残留放射能は 0.270～0.365 mg/kg であった。主要成分は未変化のフェナザキンで、平均 0.157 mg/kg (39.1～52.2%TRR) 認められ、代謝物として M13 が平均 0.023 mg/kg (5.0～8.0%TRR) 認められた。

2 回目処理 63 日後において、果実中の総残留放射能は 0.484～0.676 mg/kg であった。主要成分として未変化のフェナザキンが 55.4～65.5%TRR 認められ、代謝物として M13 が 0.8～0.9%TRR 認められた。

また、2 回目処理後に一部の果実を被覆し遮光して光分解について検討された。2 回目処理 63 日後の果実において、遮光しない場合には、フェナザキンが 55.4～65.5%TRR 認められたのに対して遮光下では 80.9～83.7%TRR 認められた。代謝物 M13 の生成量に光条件の違いによる差は認められなかった。（参照 1、5）

#### (5) とうもろこし

乳熟期のとうもろこし（品種：Hybrid 66P32）に、フロアブル剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]フェナザキン又は[qui-<sup>14</sup>C]フェナザキンを 505 g ai/ha の用量で散布処理し、処理 20 日後に茎葉及び雌穂を採取し、植物体内運命試験が実施された。

試料中の総残留放射能は表 10、穀粒及び茎葉の総残留放射能及び代謝物は表 11 に示されている。

穀粒の総残留放射能は 0.003～0.013 mg/kg であった。

穀粒における代謝物の分析は、[qui-<sup>14</sup>C]フェナザキン処理区のみで行われ、未

変化のフェナザキンは 23.1%TRR 認められた。代謝物として、フェナザキンの二量体である M12 のほか複数の代謝物が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

茎葉では、未変化のフェナザキンが 29.8~48.8%TRR 認められた。代謝物として、M12 が 19.8~54.3%TRR 認められたほかに、M1、M8、M10、M13 等複数の代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。茎葉において、光により代謝物 M12 が生成されると考えられた。(参照 1、6)

表 10 試料中の総残留放射能 (mg/kg)

試料	[phe- <sup>14</sup> C]フェナザキン	[qui- <sup>14</sup> C]フェナザキン
穀粒	0.003	0.013
穂軸	0.010	0.012
雌穂 (穀粒+穂軸)	0.005	0.013
茎葉	6.43	6.54

表 11 穀粒及び茎葉の総残留放射能及び代謝物

標識化合物	[phe- <sup>14</sup> C]フェナザキン		[qui- <sup>14</sup> C]フェナザキン	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
試料	穀粒			
	抽出性画分		0.006	46.2
フェナザキン			0.003	23.1
M12			0.001	7.7
未同定代謝物 <sup>a</sup>			0.002	15.4
抽出残渣			0.007	53.8
試料	茎葉			
	抽出性画分	6.51	97.9	5.58
フェナザキン	1.98	29.8	2.95	48.8
M1	ND		0.033	0.5
M8			0.419	6.9
M10	0.119	1.8		
M12	3.61	54.3	1.20	19.8
M13	0.03	0.5	0.073	1.2
未同定代謝物 <sup>b</sup>	0.765	11.5	0.904	14.9
抽出残渣	0.141	2.1	0.471	7.8

ND: 検出せず

/: 該当なし

<sup>a</sup>: 8成分を含み、いずれも 0.001 mg/kg 未満。

<sup>b</sup>: [phe-<sup>14</sup>C]標識体では 18成分を含み、いずれも 1.1%TRR 以下。

[qui-<sup>14</sup>C]標識体では 21成分を含み、いずれも 1.0%TRR 以下。

植物におけるフェナザキンの主要代謝経路は、エーテル結合の開裂、アルキル側鎖の酸化及びキナゾリン 2,4 位の水酸化、キナゾリンの酸化に続いてキナゾリン環の開裂も生じると考えられた。また、光化学反応により代謝物 M12 が生成すると考えられた。

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験①

砂壤土（米国）に[phe-<sup>14</sup>C]フェナザキン及び[qui-<sup>14</sup>C]フェナザキンの混合液を 0.443 mg/kg 乾土となるように処理し、22~23°Cで最長 365 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の生成は、処理後 112 日で 12.5% TAR、365 日で 27.2% TAR であった。放射能中の成分として数種の分解物が認められたが、10% TAR を超えるものはなかった。

処理 0~56 日の結果から算出されたフェナザキンの推定半減期は 58 日、処理 84~365 日の結果から算出されたフェナザキンの推定半減期は 163 日であった。（参照 1、36）

#### (2) 好氣的土壤中運命試験②

4 種の土壤 [2 種の壤質砂土（ドイツ）、シルト質壤土（ドイツ）、砂質埴壤土（イギリス）] に[phe-<sup>14</sup>C]フェナザキンを 0.27 mg/kg 乾土となるように処理し、20°C、暗条件下で最長 178 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

推定半減期は表 12 に示されている。

全ての土壤で揮発性有機物は 0.1% TAR 未満であった。壤質砂土①、壤質砂土②、砂質埴壤土及びシルト質壤土において、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>はそれぞれ 37.7、30.2、37.3 及び 33.3% TAR 認められ、非抽出性放射能はそれぞれ 19.3、13.9、26.8 及び 22.8% TAR であった。分解物 M1、M5 等多数の分解物が同定されたが、10% TAR を超えるものはなかった。

滅菌条件下では分解は遅く、フェナザキンは 54.7~77.2% TAR 残留した。フェナザキンの分解は主に微生物によると考えられた。（参照 1、36）

表 12 推定半減期（日）

土壤	壤質砂土①	壤質砂土②	砂質埴壤土	シルト質壤土
推定半減期	67	115	76	96

### (3) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験

砂壤土（採取地不明）に[phe-<sup>14</sup>C]フェナザキン及び[qui-<sup>14</sup>C]フェナザキンの混合物を処理し、好氣的条件下、20℃、暗条件下で30日間インキュベートした後、湛水し、窒素通気により嫌氣的条件として、22℃で最長60日間インキュベートし、好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

非抽出性放射能は16.8～24.8%TARであり、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は2.4%TAR認められた。嫌氣的期間中及び好氣的期間中に生成した微量の分解物に変化はなかった。フェナザキンは嫌氣的条件下の60日間で68.9%TARから52.7%TARに減少した。フェナザキンの推定半減期は155日と算出された。（参照1、36）

### (4) 土壌表面光分解試験

フラスコ中の壤質砂土に[qui-<sup>14</sup>C]フェナザキン又は[phe-<sup>14</sup>C]フェナザキンを40 µgの用量で添加し、25℃、北緯39.8度の7月の自然光下で、最長30日間インキュベートして、土壌表面光分解試験が実施された。

試料中の総残留放射能及び分解物は表13に示されている。

フェナザキンの推定半減期は14.3日と算出された。（参照1、36）

表13 試料中の総残留放射能及び分解物 (%TAR)

標識化合物	[phe- <sup>14</sup> C]フェナザキン	[qui- <sup>14</sup> C]フェナザキン
フェナザキン	34.7	42.2
非抽出性放射能	7.4	7.6
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	4.0	1.3
M8	0	36.6
M10	17.9	0
M①	7.3	0
M②	6.0	0
未同定物質	3.6	0

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験①

pH 5、7及び9の各滅菌緩衝液に[qui-<sup>14</sup>C]フェナザキンを0.1 mg/Lとなるように添加し、25℃暗条件下で30日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

分解物としてM8及びM10が認められた。フェナザキンの推定半減期はpH 5、7及び9の各滅菌緩衝液でそれぞれ9.6、130及び219日と算出された。（参照1、36）

## (2) 加水分解試験②

pH 5、7及び9の各滅菌緩衝液にフェナザキンを0.1 mg/Lとなるように添加し、22、25、50及び70℃の暗条件下で30日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

フェナザキンの推定半減期は表14に示されている。(参照1、36)

表14 推定半減期(日)

温度	pH 5	pH 7	pH 9
22℃	8.0	442	584
25℃	6.4	354	366
50℃	1.0	24.6	24.8
70℃	0.3	6.7	2.4

## (3) 水中光分解試験

蒸留水(pH 7.6)に[phe-<sup>14</sup>C]フェナザキン又は[qui-<sup>14</sup>C]フェナザキンを0.1 mg/Lの濃度となるように添加し、25℃、北緯39.8度の自然光下で30日間インキュベートして水中光分解試験が実施された。

フェナザキンの推定半減期は15日と算出された。(参照1、36)

## 5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

## 6. 作物残留試験

### (1) 作物残留試験

海外において、茶、アーモンド及びおうとうを用いて、フェナザキンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙3に示されている。

フェナザキンの最大残留値は、散布7日後に収穫した茶(荒茶)の4.97 mg/kgであった。(参照1、7~9)

## 7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

フェナザキン(原体)のラット及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表15に示されている。(参照1、10~12)



表 15 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	134	138	投与量： 雄 0、100、180、300 mg/kg 体重 雌 0、50、100、250 mg/kg 体重  100 mg/kg 体重以上 (雄)、50 mg/kg 体重以上 (雌)：自発運動抑制、円背位、挙尾、軟便、下痢、被毛の汚れ、会陰部の汚れ、立毛、運動失調、低姿勢、後肢麻痺 (投与 1 時間後以降) 雄：180 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：100 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重  症状及び死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		投与量：0.06、0.8、4.6 mg/L  雌雄：自発運動抑制、昏睡、瀕死、呼吸困難、ラッセル音、鼻汁、毛づくろい行動の低下、運動失調、腹部膨満 雄：4.6 mg/L 以上で死亡例 雌：0.8 mg/L 以上で死亡例
		1.9	1.9	

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 [原体：0、20、60 (雌) 又は 65 (雄) 及び 120 (雌) 又は 130 (雄) mg/kg 体重] 投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、65 mg/kg 体重以上投与群の雄、60 mg/kg 体重以上投与群の雌で体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重であると考えられた。明らかな急性神経毒性は認められなかった。(参照 1、13)

表 16 急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
130 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>軽度の脱水</li> <li>自発運動量及び自発運動時間の減少</li> <li>低体温</li> </ul>	
120 mg/kg 体重		<ul style="list-style-type: none"> <li>軽度の脱水</li> <li>低体温</li> </ul>

65 mg/kg 体重以上	・体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少	
60 mg/kg 体重以上		・体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少
20 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

/: 試験を実施せず

## 9. 皮膚感作性試験

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 変法) が実施され、皮膚感作性は陰性であった。(参照 1、14)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Fischer ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、1、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、0 及び 30 mg/kg 体重/日投与群では、検体投与終了後 1 か月の回復群 (一群雌雄 10 匹) が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、肝臓の O-DEM 活性増加が認められたが、回復期間終了時には回復傾向が認められた。

また、検体投与による毒性影響にも回復傾向が認められた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で副腎絶対及び比重量<sup>2</sup>増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、16)

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 1 週以降)	・体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 1 週以降)
10 mg/kg 体重/日以上	・ Chol 減少 ・副腎絶対及び比重量増加	・肝及び副腎絶対及び比重量増加
3 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、15、45、150 及び 450 ppm: 平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>2</sup> 体重比重量のことを比重量という (以下同じ。)

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	45 ppm	150 ppm	450 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.0	3.0	9.6	28.7
	雌	1.2	3.5	11.5	33.0

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

雄の 150 ppm 以上投与群で肝臓の O-DEM 及び BZND 活性増加、450 ppm 投与群で EROD 活性増加、雌の 150 ppm 以上投与群で肝臓の O-DEM、BZND 及び EROD 活性増加が認められた。

本試験において、450 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄で 150 ppm (雄:9.6 mg/kg 体重/日、雌:11.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、17)

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
450 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1 週以降）</li> <li>・ALT、AST、LDH 及び BUN 増加</li> <li>・Chol 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1 週以降）</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 90 日間亜急性毒性試験（ハムスター）

シリアンゴールデンハムスター（一群雌雄各 15 匹）を用いた強制経口 [原体：0、5、25、50（雌）又は 75（雄）及び 100（雌）又は 150（雄）mg/kg 体重/日] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

75 mg/kg 体重/日以上投与群の雄、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝臓の O-DEM 活性増加が認められた。

本試験において、75 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制等が、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で Chol 減少が認められたので、無毒性量は雄で 25 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、15)

表 20 90 日間亜急性毒性試験（ハムスター）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
150 mg/kg 体重/日	・BUN 増加	
100 mg/kg 体重/日		・脾絶対及び比重量減少
75 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与 28 日以降）<sup>a</sup></li> <li>・Hb 減少</li> <li>・精巣絶対重量減少</li> <li>・前立腺絶対及び比重量減少</li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精巣萎縮、精子形成低下</li> <li>・Glu、Chol、TP 及び Glob 減少</li> <li>・A/G 比増加</li> </ul>	
50 mg/kg 体重/日以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与 28 日以降）<sup>b</sup></li> <li>・Hb 減少</li> <li>・Cre、TG、TP 及び Glob 減少</li> <li>・A/G 比増加</li> </ul>
25 mg/kg 体重/日以上	25 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Chol 減少</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

<sup>a</sup> : 150 mg/kg 体重/日投与群では投与 21 日以降に認められた。

<sup>b</sup> : 100 mg/kg 体重/日投与群では投与 21 日以降に認められた。

/ : 試験を実施せず

#### (4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、1、5 及び 15 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、18）

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少<sup>a</sup>（投与 8 日以降）</li> <li>・Chol 減少</li> <li>・カリウム増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少<sup>a</sup>（投与 8 日以降）</li> <li>・Chol 減少</li> <li>・カリウム増加</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 統計検定は実施されていないが、検体投与による影響と判断した。

#### (5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、100、315 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。また、0 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群では、検体投与終了後 2 週間の回復群（一群雌雄 5 匹）が設けられた。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、19）

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1、5 及び 12 mg/kg 体重/日) <sup>3</sup>投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、12 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、20)

表 22 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12 mg/kg 体重/日	・体重減少 (投与 8 日以降) / 体重増加抑制 (投与 15 日以降) 及び摂餌量減少 (投与 8 日以降) <sup>a</sup>	・体重減少 (投与 8 日以降) / 体重増加抑制 (投与 29 日以降) 及び摂餌量減少 (投与 8 日以降) <sup>a</sup>
5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (主群 : 一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 [原体 : 0、10、100、200 及び 400 (雄) 又は 450 ppm (雌) : 平均検体摂取量は表 23 参照] 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 <sup>4</sup>が実施された。

表 23 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	200 ppm	400 ppm	450 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.46	4.5	9.2	18.3	
	雌	0.57	5.7	11.5		25.9

/: 試験を実施せず

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で変異肝細胞巣、雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄 : 0.46 mg/kg 体重/日、雌 : 0.57 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 1、21)

<sup>3</sup> 12 mg/kg 体重/日投与群について試験開始時は 15 mg/kg 体重/日を投与したが、飼料の嗜好性低下に起因する体重減少が認められたため、試験 95 日目に 10 mg/kg 体重/日に変更され、時間加重平均値は 12 mg/kg 体重/日であった。

<sup>4</sup> 6、12 及び 18 か月時の血液学的検査及び血液生化学的検査は各群 20 匹の非絶食動物の眼窩静脈叢から採取し、尿検査は各群 10 匹の尿を採取して実施された。

表 24 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
450 ppm		・TG 減少
400 ppm		
200 ppm 以上	・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与1週以降） ・Chol 減少	・Chol 減少
100 ppm 以上	・変異肝細胞巣 <sup>a</sup>	・体重増加抑制（投与3週以降） <sup>b</sup> 及び摂餌量減少（投与1週以降）
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

<sup>b</sup>：200 ppm 以上投与群では投与1週以降に認められた。

/：試験を実施せず

### （3）18か月間発がん性試験（ハムスター）

ゴールデンハムスター（対照群：一群雌雄各100匹、検体投与群：一群雌雄各80匹）を用いた強制経口（原体：0、2、15及び30（雄）又は35（雌）mg/kg体重/日）投与による18か月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表25に示されている。

35 mg/kg 体重/日投与群の雌で副腎皮質腺腫の有意な増加が認められたが、その発生頻度（10%）はほぼ背景データ（2.9～9.4%）の範囲内であったため、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも2 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照1、22）

表 25 18か月間発がん性試験（ハムスター）で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
35 mg/kg 体重/日		・Glu 増加 ・甲状腺及び脾絶対及び比重量減少
30 mg/kg 体重/日		
15 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制（投与48日以降） ・脾絶対及び比重量減少	・体重増加抑制（投与89日以降）
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

/：試験を実施せず

## 12. 生殖発生毒性試験

### （1）2世代繁殖試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各30匹）を用いた強制経口（原体：0、1、5及び25 mg/kg 体重/日、溶媒：10%アカシア水溶液）投与による2世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、親動物では 25 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で流涎等が認められ、児動物ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は親動物で 5 mg/kg 体重/日、児動物で本試験の最高用量 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 1、23)

表 26 2 世代繁殖試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>	
	雄	雌	雄	雌
親動物 25 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>流涎 (投与 2 週以降)</li> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 1 週)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>流涎 (投与 2 週以降)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>流涎</li> <li>体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>流涎</li> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物 25 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0 及び 40 mg/kg 体重/日、溶媒 : 10% アカシア水溶液) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、親動物では 40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められ、児動物において体重増加抑制が認められたため、無毒性量は親動物及び児動物とも 40 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 1、24)

表 27 2 世代繁殖試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>	
	雄	雌	雄	雌
親動物 40 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>流涎 (投与 9 日以降)</li> <li>色素涙 (投与 6 日以降)</li> <li>腹部毛の尿着色 (投与 71 日以降)</li> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 1~8 日以降)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>流涎 (投与 8 日以降)</li> <li>自発運動低下 (哺育期以降)</li> <li>体重増加抑制 (投与 15~22 日以降) 及び摂餌量減少 (投与 1~8 日以降)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>流涎</li> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>流涎</li> <li>自発運動低下</li> <li>色素涙</li> <li>不規則呼吸</li> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> </ul>

児動物	40 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制
-----	---------------	----------	----------

ラットを用いた 2 世代繁殖試験 [12. (1) 及び 12. (2)] の総合評価として、無毒性量は親動物で 5 mg/kg 体重/日、児動物で 25 mg/kg 体重/日と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。

### (3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~17 日に強制経口 (原体: 0、3、10 及び 40 mg/kg 体重/日、溶媒: 10%アカシア水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制 (妊娠 6~9 日以降) 及び摂餌量減少 (妊娠 6~9 日以降) が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、25)

### (4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、3、13 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒: 10%アカシア水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、60 mg/kg 体重/日投与群の母動物において流産 (1 例)、摂餌量減少 (妊娠 6~12 日) 及び早期吸収胚増加が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 13 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、20)

## 1.3. 遺伝毒性試験

フェナザキン (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた姉妹染色分体交換試験及び小核試験が実施された。

結果は表 28 に示されている。マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験において、代謝活性化系存在下で突然変異頻度の軽度の増加が細胞毒性を伴って認められたが、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験を含むその他の試験が全て陰性であったためフェナザキンに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 1、27~32)



表 28 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	188~3,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+</sup> )	0.05~10 µg/mL (-S9) 0.5~12 µg/mL (+S9)	陽性 <sup>a)</sup>
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	0.1~1 µg/mL (-S9) 40~60 µg/mL (+S9) (4 時間処理)	陰性
in vivo/ in vitro	UDS 試験 SD ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	180 及び 600 mg/kg 体重 (単回経口投与後 2 及び 14 時間で標本作製)	陰性
in vivo	姉妹染色分体交換試験 ICR マウス (一群雄 3 匹)	500, 1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与後 21 時間で標本作製)	陰性
	小核試験 ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄 5 匹)	雄: 400, 800 及び 1,600 mg/kg 体重 (2 回経口投与後 24 時間で標本作製) 雌: 400, 800 及び 1,200 mg/kg 体重 (2 回経口投与後 24 時間で標本作製)	陰性

+/- S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下  
<sup>a)</sup>: 代謝活性化系存在下 (+S9) で弱い陽性

#### 14. その他の試験

##### (1) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 8 匹、陽性対照群雌 8 匹) にフェナザキンを強制反復経口 (0, 15, 30 及び 37.5/45 mg/kg 体重/日<sup>5)</sup>、5 日/週) 投与し、投与 25 日にヒツジ赤血球を静脈内投与して 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照としてシクロホスファミドが用いられた。

PFC アッセイ法によりヒツジ赤血球に対する液性抗体反応を測定した結果、いずれの投与群においても影響は認められなかった。

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群で低活動、30 mg/kg 体重/日以上投与群で運動失調及び死亡が認められたので、無毒性量は 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。本試験条件下において、フェナザキンに免疫毒性は認められなかった。(参照 1, 33)

<sup>5)</sup> 37.5/45 mg/kg 体重/日投与群について、45 mg/kg 体重/日投与群において投与 2 日及び 3 日後に死亡が認められたことから、投与 8 日より用量が 37.5 mg/kg 体重/日に変更された。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フェナザキン」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したフェナザキンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後 168 時間の吸収率は低用量投与群で少なくとも 18.3%、高用量投与群で少なくとも 16.4%と算出された。投与後 168 時間で、16.4~20.9%TAR が尿中、71.9~88.9%TAR が糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。主な代謝物として、尿中で M2、糞中で M1、M3、M4 及び M11 が認められた。

<sup>14</sup>C で標識したフェナザキンを用いた植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、ぶどうで M3、りんごの果実及びとうもろこしの茎葉でフェナザキンの二量体である M12 が認められた。

フェナザキンを分析対象とした作物残留試験の結果、海外におけるフェナザキンの最大残留値は、茶（荒茶）の 4.97 mg/kg であった。

各種毒性試験の結果から、フェナザキン投与による影響は、主に体重（増加抑制）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として M3 及び M12 が認められた。代謝物 M12 はラットで認められず、毒性に関する情報が不明なことから、農産物中の暴露評価対象物質をフェナザキン及び代謝物 M12 と設定した。

各試験における無毒性量等は表 29 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 30 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.46 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0046 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、フェナザキンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の 10 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.0046 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.46 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.1 mg/kg 体重

(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

<EFSA (2013 年) >

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.46 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<米国 (2014 年) >

cRfD	0.05 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	亜急性及び慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間及び 1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD	0.15 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	免疫毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	15 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

(参照 34、35)

表 29 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間 亜急性毒 性試験①	0、1、3、10、 30	雄：3 雌：3	雄：10 雌：10	雌雄：副腎絶対 及び比重量増加 等
	90 日間 亜急性毒 性試験②	0、15、45、150、 450 ppm	雄：9.6 雌：11.5	雄：28.7 雌：33.0	雌雄：体重増加 抑制及び摂餌量 減少等
		雄：0、1.0、3.0、 9.6、28.7 雌：0、1.2、3.5、 11.5、33.0			
	2 年間慢 性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：0、10、100、 200、400 ppm 雌：0、10、100、 200、450 ppm	雄：0.46 雌：0.57	雄：4.5 雌：5.7	雄：変異肝細胞 巢 雌：体重増加抑 制及び摂餌量減 少  (発がん性は認 められない)
		雄：0、0.46、4.5、 9.2、18.3 雌：0、0.57、5.7、 11.5、25.9			
2 世代 繁殖試験 ①	0、1、5、25	親動物 P 雄：5 P 雌：5 F <sub>1</sub> 雄：5 F <sub>1</sub> 雌：5  児動物 P 雄：25 P 雌：25 F <sub>1</sub> 雄：25 F <sub>1</sub> 雌：25	親動物 P 雄：25 P 雌：25 F <sub>1</sub> 雄：25 F <sub>1</sub> 雌：25  児動物 P 雄：— P 雌：— F <sub>1</sub> 雄：— F <sub>1</sub> 雌：—	親動物 雌雄：流涎等 児動物：毒性所 見なし  (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	
2 世代 繁殖試験 ②	0、40	親動物 P 雄：— P 雌：— F <sub>1</sub> 雄：— F <sub>1</sub> 雌：—  児動物 P 雄：— P 雌：— F <sub>1</sub> 雄：— F <sub>1</sub> 雌：—	親動物 P 雄：40 P 雌：40 F <sub>1</sub> 雄：40 F <sub>1</sub> 雌：40  児動物 P 雄：40 P 雌：40 F <sub>1</sub> 雄：40 F <sub>1</sub> 雌：40	親動物 雌雄：体重増加 抑制及び摂餌量 減少等 児動物：体重増 加抑制  (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	
2 世代繁殖試験①及び②の 総合評価			親動物：5 児動物：25	親動物：25 児動物：40	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
	発生毒性試験	0、3、10、40	母動物：10 胎児：40	母動物：40 胎児：-	母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
ハムスター	90日間亜急性毒性試験	雄：0、5、25、75、150 雌：0、5、25、50、100	雄：25 雌：5	雄：75 雌：25	雄：体重増加抑制等 雌：Chol減少
	18か月間発がん性試験	雄：0、2、15、30 雌：0、2、15、35	雄：2 雌：2	雄：15 雌：15	雌雄：体重増加抑制等  (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、3、13、60	母動物：13 胎児：60	母動物：60 胎児：-	母動物：摂餌量減少等 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、1、5、15	雄：5 雌：5	雄：15 雌：15	雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少等
	1年間慢性毒性試験	0、1、5、12	雄：5 雌：5	雄：12 雌：12	雌雄：体重減少/ 体重増加抑制及び摂餌量減少
ADI			NOAEL：0.46 SF：100 ADI：0.0046		
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量又は最小毒性量が設定できなかった。

1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 30 単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雄：0、100、180、300 雌：0、50、100、250	雌雄：－  雌雄：自発運動抑制、円背位、挙尾、立毛、運動失調、低姿勢、後肢麻痺
	急性神経毒性試験	雄：0、20、65、130 雌：0、20、60、120	雌雄：20  雌雄：体重減少/増加抑制及び摂餌量減少
	発生毒性試験	0、3、10、40	母動物：10  母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少
ウサギ	発生毒性試験	0、3、13、60	母動物：13  母動物：早期吸収胚増加
ARfD			NOAEL：10 SF：100 ARfD：0.1
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量が設定できなかった。

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物／分解物略称>

略称	化学名
M1	4-(1-carboxy-1-methyl ethyl)phenethyl quinazolin-4-yl ether (PSD 評価書 Metabolite E)
M2	4-(1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl)phenylacetic acid
M3	4-(1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl)phenethyl quinazolin-4-yl ether
M4	4-(1-carboxy-1-methyl ethyl)phenethyl 2-hydroxyquinazolin-4-yl ether
M5	4-{2-[4'-(1,1-dimethylethyl)phenyl]ethoxy}quinazolone-2(1H)-one (PSD 評価書 Metabolite A)
M6	2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]ethyl-2-(formylamino)bezoate
M7	2,4-dihydroquinazoline
M8	4-hydroxyquinazoline (PSD 評価書 Metabolite K)
M9	4-(1-carboxy-1-methylethyl)phenethylalchol
M10	4- <i>tert</i> -butylphenethylalchol (PSD 評価書 Metabolite N)
M11	1-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-1-hydroxyethyl quinazolin-4-yl ether
M12	フェナザキン二量体
M13	4- <i>tert</i> -butylphenethyl 2-hydroxyquinazolin-4-yl ether
M①	4-(1,1-dimethylethyl)phenylacetic acid (PSD 評価書 Metabolite F)
M②	4-(1,1-dimethylethyl)phenylethene (PSD 評価書 Metabolite M)

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
BZND	ベンズフェタミン <i>N</i> -脱メチル化酵素
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
Cre	クレアチニン
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
EROD	7-エトキシレゾフィン <i>O</i> -脱エチル化酵素
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
LD <sub>50</sub>	半数致死量
PFC	特異抗体産生細胞
PHI	最終使用から収穫までの日数
O-DEM	<i>p</i> -ニトロ・アニソール <i>O</i> -脱メチル化酵素
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセライド
TLC	薄層クロマトグラフ
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成



<別紙3：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (実施国) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	種類	フェナザキン 残留値 (mg/kg)
茶 (インド) 2008年	1	100 <sup>EC</sup>	1	0*	荒茶	21.9
			1	3*		15.8
			1	7		4.97
			1	10		2.86
			1	14		0.44
		100 <sup>EC</sup>	1	0*	発酵茶	16.3
			1	3*		7.99
			1	7		1.93
			1	10		1.08
			1	14		0.12
		100 <sup>EC</sup>	1	0*	荒茶浸出液	0.92
			1	3*		0.43
			1	7		0.21
			1	10		0.02
			1	14		ND
		100 <sup>EC</sup>	1	0*	発酵茶浸出液	0.78
			1	3*		0.32
			1	7		0.04
			1	10		ND
			1	14		ND
茶 (インド) 2008年	1	100 <sup>EC</sup>	1	0*	荒茶	17.4
			1	3*		11.1
			1	7		2.76
			1	10		1.89
			1	14		0.30
		100 <sup>EC</sup>	1	0*	発酵茶	13.7
			1	3*		8.41
			1	7		1.54
			1	10		1.19
			1	14		0.13
		100 <sup>EC</sup>	1	0*	荒茶浸出液	1.11
			1	3*		0.59
			1	7		0.18
			1	10		0.03
			1	14		ND
		100 <sup>EC</sup>	1	0*	発酵茶浸出液	0.70
			1	3*		0.28
			1	7		0.03
			1	10		ND
			1	14		ND

作物名 (実施国) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	種類	フェナザキン 残留値 (mg/kg)
茶 (インド) 2008年	1	100 <sup>EC</sup>	1	0*	荒茶	19.6
			1	3*		13.1
			1	7		3.29
			1	10		2.05
			1	14		0.23
		100 <sup>EC</sup>	1	0*	発酵茶	15.8
			1	3*		7.26
			1	7		1.80
			1	10		0.91
			1	14		0.10
		100 <sup>EC</sup>	1	0*	荒茶浸出液	1.00
			1	3*		0.39
			1	7		0.14
			1	10		0.02
			1	14		ND
		100 <sup>EC</sup>	1	0*	発酵茶浸出液	0.51
			1	3*		0.36
			1	7		0.03
			1	10		ND
			1	14		ND
茶 (インド) 2008年	1	100 <sup>EC</sup>	1	0*	荒茶	24.1
			1	3*		14.6
			1	7		4.65
			1	10		3.03
			1	14		0.37
		100 <sup>EC</sup>	1	0*	発酵茶	17.0
			1	3*		8.36
			1	7		2.37
			1	10		1.15
			1	14		0.11
		100 <sup>EC</sup>	1	0*	荒茶浸出液	1.25
			1	3*		0.46
			1	7		0.27
			1	10		0.02
			1	14		ND
		100 <sup>EC</sup>	1	0*	発酵茶浸出液	0.80
			1	3*		0.40
			1	7		0.05
			1	10		ND
			1	14		ND

作物名 (実施国) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	種類	フェナザキン 残留値 (mg/kg)
アーモンド (米国) 2008年	2	500 <sup>SC</sup>	2	1*	仁部	0.468
						0.0231
						(0.0096)
			2	7		0.0116
						(0.0082)
						(0.0083)
				0.0155		
				(0.0098)		
		500 <sup>SC</sup>	2	1*	殻	1.80
						1.91
						1.01
			2	7		1.17
						1.23
			2	14		1.52
			1.33			
			1.22			
アーモンド (米国) 2008年	2	490 <sup>SC</sup>	2	7	仁部	[0.0022]
					(0.0051)	
		殻	2	7	1.67	
					1.27	
アーモンド (米国) 2008年	2	500 <sup>SC</sup>	2	7	仁部	[0.0029]
					[0.0012]	
		殻	2	7	0.312	
					0.461	
アーモンド (米国) 2008年	2	520 <sup>SC</sup>	2	7	仁部	(0.0053)
					(0.0070)	
		殻	2	7	1.28	
					1.12	
アーモンド (米国) 2008年	2	530 <sup>SC</sup>	2	7	仁部	(0.0033)
					(0.0034)	
		殻	2	7	0.217	
					0.315	
おうとう (米国) 2008年	1	500 <sup>SC</sup>	2	3	果実	0.488
						0.487
サワーチェリー (米国) 2008年	1	500 <sup>SC</sup>	2	3	果実	0.965
						0.863
サワーチェリー (米国) 2008年	1	500 <sup>SC</sup>	2	3	果実	0.277
						0.233

作物名 (実施国) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	種類	フェナザキン 残留値 (mg/kg)
おとう (米国) 2008年	1	500 <sup>SC</sup>	2	0*	果実	0.459
						0.679
				3	果実	0.371
						0.577
				7	果実	0.301
		0.300				
				14	果実	0.0906
						0.149
おとう (米国) 2008年	1	500 <sup>SC</sup>	2	3	果実	0.658
						0.451
サワーチェリー (米国) 2008年	1	500 <sup>SC</sup>	2	3	果実	0.712
						0.959

\*：申請された使用方法から逸脱した場合に\*を付した。

EC：乳剤

SC：フロアブル剤

ND：検出されず

( )内の数値は<LOQ、[ ]内の数値は<LODを示す。

<参照>

1. 農薬抄録フェナザキン（平成 27 年 10 月 6 日作成）：ゴーワン、一部公表予定
2. ラットにおける代謝試験（GLP 対応）：Lilly Reseach Laboratories（米国）、1992 年、未公表
3. ブドウにおける代謝（GLP 対応）：DowElanco Europe Letcombe Laboratory（英国）、1994 年、未公表
4. リンゴにおける代謝（GLP 対応）：DowElanco Enviromental Chemistry Laboratories（英国）、1992 年、未公表
5. オレンジにおける代謝（GLP 対応）：DowElanco North American Environmental Chemistry Laboratory（米国）、1992 年、未公表
6. トウモロコシにおける代謝（GLP 対応）：PTRL West, Inc、2010 年、未公表
7. Study on the residuees of Fenazaquin in processed green tea and fermented tea following the foliar application of Femazaquin 10% w/w EC formulation at the recommended dose 1000 ml/ha on tea plant in india（GLP 対応）：International Institute of Biotechnology and Toxicology（インド）、2008 年、未公表
8. Magunitude and Decline of the Residue of Fenazaquin and Fenazaquin Dimer in or on Tree Nuts Agricultural Following One Application of GWN-1708-2008（GLP 対応）：Ricerca Biosciences, LCC（米国）、2010 年、未公表
9. Magunitude and Decline of the Residue of Fenazaquin and Fenazaquin Dimer in or on Stone Fruit Agricultural and Processed Commodities Following One Application of GWN-1708-2008（GLP 対応）：Ricerca Biosciences, LCC（米国）、2010 年、未公表
10. ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Lilly Reseach Laboratories（米国）、1992 年、未公表
11. ウサギにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Lilly Reseach Laboratories（米国）、1989 年、未公表
12. ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Lilly Reseach Laboratories（米国）、1990 年、未公表
13. ラットにおける急性神経毒性試験（GLP 対応）：Charles River Laboratories（米国）、2012 年、未公表
14. モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Lilly Reseach Laboratories（米国）、1989 年、未公表
15. ハムスターを用いた 90 日間亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：Lilly Reseach Laboratories（米国）、1992 年、未公表
16. ラットを用いた 90 日間亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：Lilly Reseach Laboratories（米国）、1992 年、未公表

17. ラットにおける 90 日間混餌投与試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach Laboratories (米国)、1992 年、未公表
18. イヌにおける混餌投与による 90 日間毒性試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach Laboratories (米国)、1992 年、未公表
19. ウサギにおける 21 日間経皮毒性試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach Laboratories (米国)、1992 年、未公表
20. イヌにおける混餌投与による 1 年間毒性試験 (GLP 対応) : The Toxicology Reseach Laboratory, The Dow Chemical Company (米国)、1993 年、未公表
21. ラットにおける混餌投与による 2 年間慢性毒性及び発がん性併合試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach Laboratories (米国)、1992 年、未公表
22. ハムスターを用いた 18 か月間経口発がん性試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach Laboratories (米国)、1992 年、未公表
23. ラットにおける 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Argus Reseach Laboratories Inc. (米国)、1991 年、未公表
24. ラットにおける 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Argus Reseach Laboratories Inc. (米国)、1992 年、未公表
25. EL-436 原体のラットにおける催奇形性試験:Lilly Reseach Laboratories (米国)、1989 年、未公表
26. EL-436 原体のウサギにおける催奇形性試験:Lilly Reseach Laboratories (米国)、1990 年、未公表
27. *S.typhimurium* 及び *E.coli* を用いた変異原性試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach Laboratories (米国)、1989 年、未公表
28. L5178Y TK<sup>+</sup>マウスリンパ腫細胞の遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach Laboratories (米国)、1989 年、未公表
29. CHO 培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験:Lilly Reseach Laboratories (米国)、1989 年、未公表
30. マウス骨髄小核試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach Laboratories (米国)、1989 年、未公表
31. マウスにおける *in vivo* 姉妹染色分体交換試験 (GLP 対応) : Lilly Reseach Laboratories (米国)、1989 年、未公表
32. ラットにおける *in vivo* DNA 修復試験 (GLP 対応) :Huntingdon Reseach Centre (英国)、1993 年、未公表
33. ラットにおける免疫毒性試験 (GLP 対応) : IIT Reseach Institute (英国)、2011 年、未公表
34. US EPA : Fenazaquin : Human Health Risk Assessment for Proposed New Uses on Alomond and Cherries. DP No.391819 (2014)
35. EFSA : Conclusion on the peer review of the pesiticide risk assessment of the active substancè fenazaquin. EFSA J. 11(4): 3166 (2013)

36. PSD : Disclosure Document on Fenazaquin, Food and Environment Protection Act, Part III (1985)
37. 食品健康影響評価について (平成 27 年 11 月 16 日付、厚生労働省発生食 1116 第 2 号)
38. フェナザキン食品健康影響評価に係る追加資料要求事項に対する回答書 : ゴーワ  
ン、未公表
39. PHARMACOKINETICS OF EL-436 (COMPOUND 193136) IN FISCHER 344  
RATS, CD-1 MICE AND SYRIAN GOLDEN HAMSTERS FOLLOWING  
SINGLE ORAL ADMINISTRATION : DowElanco Europe (英国)、1994 年、  
未公表
40. THE METABOLISM OF FENAZAQUIN IN APPLES - LIVE PHASE AND  
INITIAL CHROMATOGRAPHY (GLP 対応) : Inveresk Research (英国)、  
1997 年、未公表
41. CHARACTERISATION OF UNKNOWN FENAZAQUIN METABOLITES  
FROM APPLES (GLP 対応) : Dow AgroSciences Facility (英国)、1998 年、  
未公表



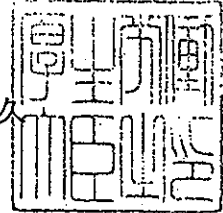




厚生労働省発生食 0131 第 1 号  
平成 29 年 1 月 31 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬イソフェタミド  
動物用医薬品酢酸メレンゲステロール  
農薬シクラニリプロール  
農薬パクロブトラゾール  
農薬ファモキサドン  
農薬及び動物用医薬品フィプロニル  
農薬フェナザキン  
農薬フェンピラザミン  
農薬ボスカリド  
農薬メタミホップ

平成 29 年 2 月 24 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 29 年 1 月 31 日付け厚生労働省発生食 0131 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくメタミホップに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# メタミホップ

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：メタミホップ [ Metamifop (ISO) ]

(2) 用途：除草剤

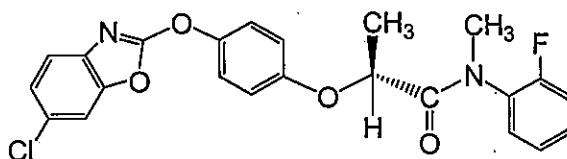
アリールオキシフェノキシプロピオン酸系の除草剤である。アセチル CoA カルボキシラーゼ阻害作用により、細胞膜合成を阻害して雑草を枯死させると考えられている。

(3) 化学名及び CAS 番号

(*R*)-2-[4-[(6-Chlorobenzo[*d*]oxazol-2-yl)oxy]phenoxy]-*N*-(2-fluorophenyl)-*N*-methylpropanamide (IUPAC)

Propanamide, 2-[4-[(6-chloro-2-benzoxazolyl)oxy]phenoxy]-*N*-(2-fluorophenyl)-*N*-methyl- (CAS : No. 256412-89-2)

(4) 構造式及び物性



分子式	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
分子量	440.85
水溶解度	6.87 × 10 <sup>-4</sup> g/L (20°C)
分配係数	log <sub>10</sub> Pow = 5.45

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

国内での使用方法

(1) 3.3%メタミホップ乳剤

作物名	適用 雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の 使用 回数	使用 方法	適用地帯
				薬量	希釈水量			
移植水稲	ノビエ	移植後 20 日～ ノビエ 5 葉期まで ただし、収穫 50 日前まで	壤土～ 埴土	300 mL /10 a	100 L	2 回 以内	湛水散布又は落水散布	北海道、東北
		移植後 20 日～ ノビエ 6 葉期まで ただし、収穫 50 日前まで						北陸、関東・東山・ 東海、近畿・中国・ 四国の普通期栽培 地帯及び関東・東 山・東海の早期栽培 地帯
			砂壤土～ 埴土					九州の普通期及び 早期栽培地帯

(2) 0.9%メタミホップ粒剤

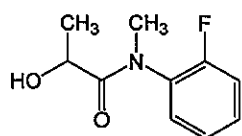
作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	ノビエ	移植後15日～ ルビエ3葉期 まで ただし、収穫 50日前まで	壤土 ～埴土	1 kg/10 a	3回 以内	湛水散布	全域（近畿・中国・ 四国、九州を除く） の普通期及び早期 栽培地帯
		移植後15日～ ルビエ4葉期 まで ただし、収穫 50日前まで		九州の普通期栽培地 帯			近畿・中国・四国 の普通期及び早期 栽培地帯
		移植後15日～ ルビエ5葉期ま で ただし、収穫 50日前まで		北海道、東北、関東・ 東山・東海の普通期 及び早期栽培地帯			九州の普通期栽培地 帯

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・メタミホップ
- ・2-ヒドロキシ-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド（以下、代謝物Hという）



代謝物H

② 分析法の概要

i) メタミホップ及び代謝物H

試料に水を加えてアセトニトリルで抽出し、C<sub>18</sub>カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量する。

または、試料に水を加えてアセトニトリルで抽出し、塩化ナトリウムを加えてヘキサンで洗浄する。グラファイトカーボン/SAX/PSA積層カラム及びシリカゲルカラムで精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) を用いて定量する。

ii) 代謝物H

試料に水を加えてアセトニトリルで抽出し、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラムで精製した後、LC-MS/MSを用いて定量する。

なお、代謝物Hの分析値については、換算係数2.24を用いて親化合物に換算する。

定量限界：メタミホップ 0.002～0.005 ppm

代謝物H 0.005～0.09 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたメタミホップに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：0.42 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.0042 mg/kg 体重/day

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌で卵巣顆粒膜細胞腫（良性）、マウスを用いた18か月間発がん性試験において、雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度がそれぞれ有意に増加したが、腫瘍の発生機序はいずれも遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 及び *in vivo* 試験では全て陰性の結果が得られたので、メタミホップは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論され

ている。

(2) ARfD

無毒性量：120 mg/kg 体重  
(動物種) ラット  
(投与方法) 強制経口  
(試験の種類) 発生毒性試験  
安全係数：100  
ARfD：1.2 mg/kg 体重

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

メタミホップとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてメタミホップ（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

1 日当たり摂取する農薬等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1 歳以上)	1.4
幼小児 (1~6 歳)	2.5
妊婦	0.9
高齢者 (65 歳以上)	1.5

注) 各食品の平均摂取量は、平成 17~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量 (ESTI) を算出したところ、一般 (1 歳以上) 及び幼小児 (1~6 歳) のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量 (ARfD) を超えていない<sup>注)</sup>。詳細な暴露評価は別紙 4-1 及び 4-2 参照。

注) 基準値案を用い、平成 17~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成 22 年度の厚生労働科学研究の結果に基づき ESTI を算出した。



## メタミホップ作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注) 【メタミホップ/代謝物H】
		剤型	使用量・使用方法	回数	
水稲 (玄米)	2	0.9%粒剤+ 3.3%乳剤	1.5 kg/10 a 湛水散布 300 mL/10 a 落水茎葉散布	1+2	29, 40, 47 圃場A:<0.005/<0.012 (3回, 47日)
					30, 40, 50 圃場B:<0.005/<0.012
	2	0.9%粒剤	1.5 kg/10 a 湛水散布	3	29, 40, 47 圃場A:<0.005/<0.012 (3回, 47日)
					30, 40, 50 圃場B:<0.005/<0.012

注) 「最大残留量」欄に記載した代謝物Hの残留濃度は、親化合物に換算したものの。

最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に使い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.02		申			<0.005, <0.005

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(別紙3)

メタミホップ推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米 (玄米をいう。)	0.02	3.3	1.7	2.1	3.6
計		3.3	1.7	2.1	3.6
ADI比 (%)		1.4	2.5	0.9	1.5

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

メタミホップ推定摂取量(短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (食品群)	食品名 (食品群)	推定摂取量 (g/d)	推定摂取量 (%)	ESTI (%)	ESTI/ARFD
米(玄米)	米	0.02	0.02	0.1	0

ESTI : 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁(値が100を超える場合は有効数字2桁)とし四捨五入して算出した。

メタミホップ推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

食品	推定摂取量 (g)	ARFD (%)	ESTI (g)	ESTI/ARFD (%)	
米 (玄米)	米	0.02	0.02	0.2	0

ESTI：短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

(参考)

これまでの経緯

- 平成27年11月18日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：移植水稻）
- 平成28年 3月22日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成28年 9月 6日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成29年 1月31日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成29年 2月 1日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長
- 井之上 浩一 立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
- 折戸 謙介 麻布大学獣医生理学教授
- 魏 民 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
- 佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
- 佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
- 永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
- 根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

メタミホップ

食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.02

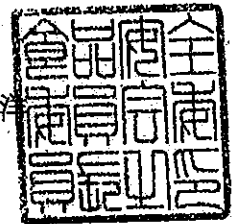


府食第552号

平成28年9月6日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成28年3月22日付け厚生労働省発生食0322第7号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたメタミホップに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

メタミホップの一日摂取許容量を0.0042 mg/kg体重/日、急性参照用量を1.2 mg/kg体重と設定する。



別添

# 農薬評価書

# メタミホップ

2016年9月  
食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 吸収 (ラット) .....	7
(2) 分布 (ラット) .....	8
(3) 代謝 (ラット) .....	10
(4) 排泄 (ラット) .....	12
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) 水稻① .....	13
(2) 水稻② .....	13
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験 .....	16
(2) 好氣的土壌中運命試験 .....	17
(3) 土壌吸脱着試験 .....	18
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験 .....	19
(2) 水中光分解試験 (緩衝液、自然水) .....	20
5. 土壌残留試験.....	22
6. 作物残留試験.....	22
7. 一般薬理試験 (ラット) .....	23
8. 急性毒性試験.....	23
(1) 急性毒性試験 (ラット) .....	23
(2) 急性経口毒性試験 (ラット) (S異性体) .....	24
(3) 急性神経毒性試験 (ラット) .....	24

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	24
10. 亜急性毒性試験.....	25
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) .....	25
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス) .....	25
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) .....	26
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット) .....	27
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	27
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ) .....	27
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) .....	28
(3) 18か月間発がん性試験(マウス) .....	30
12. 生殖発生毒性試験.....	31
(1) 2世代繁殖試験(ラット) .....	31
(2) 発生毒性試験(ラット)① .....	32
(3) 発生毒性試験(ラット)② .....	33
(4) 発生毒性試験(ウサギ) .....	34
13. 遺伝毒性試験.....	34
14. その他の試験.....	35
(1) 肝ペルオキシゾームの増生に関する検討 .....	35
(2) 肝細胞増殖性に関する検討(マウス) .....	36
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	38
・別紙1: 代謝物/分解物略称 .....	43
・別紙2: 検査値等略称 .....	44
・別紙3: 作物残留試験成績 .....	46
・参照.....	48

### <審議の経緯>

- 2011年 4月 4日 初回農薬登録（芝）  
2015年 11月 18日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：移植水稻）  
2016年 3月 22日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0322 第7号）  
2016年 3月 23日 関係書類の接受（参照1～61）  
2016年 3月 29日 第600回食品安全委員会（要請事項説明）  
2016年 5月 16日 第54回農薬専門調査会評価第三部会  
2016年 6月 22日 第137回農薬専門調査会幹事会  
2016年 7月 12日 第614回食品安全委員会（報告）  
2016年 7月 13日 から8月11日まで 国民からの意見・情報の募集  
2016年 8月 31日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2016年 9月 6日 第621回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

（2015年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）  
山添 康（委員長代理）  
熊谷 進  
吉田 緑  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2016年4月1日から）

#### ・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田真理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充
小野 敦	中島美紀	與語靖洋

#### ・評価第一部会

浅野 哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明（座長代理）	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍

#### ・評価第二部会

三枝順三 (座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦 (座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人 (座長代理)	中島裕司	本間正充
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳 (座長)	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	塚原伸治
與語靖洋 (座長代理)	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田真理子	吉田 充

**<第54回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>**

玉井郁巳                      山手丈至

**<第137回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

赤池昭紀                      永田 清                      松本清司  
 上路雅子

## 要 約

アリアルオキシフェノキシプロピオン酸系の除草剤である「メタミホップ」(CAS No. 256412-89-2) について各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、メタミホップ投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(貧血等)、肝臓(肝細胞肥大等)、腎臓(尿路上皮過形成、腎盂鉍質沈着等：ラット)及び甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大)に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌で卵巣顆粒膜細胞腫(良性)、マウスを用いた18か月間発がん性試験において、雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度がそれぞれ有意に増加したが、腫瘍の発生機序はいずれも遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、原始卵胞数、平均着床数及び平均出生児数減少が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメタミホップ(親化合物のみ)と設定した。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.42 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0042 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、メタミホップの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量うち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験①の120 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した1.2 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：メタミホップ

英名：metamifop (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：(R)-2-[4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド

英名：(R)-2-[4-(6-chloro-1,3-benzoxazol-2-yloxy)phenoxy]-2'-fluoro-N-methylpropionanilide

CAS (No. 256412-89-2)

和名：(2R)-2-[4-[(6-クロロ-2-ベンゾオキサゾリル)オキシ]フェノキシ]-N-(2-フルオロフェニル)-N-メチルプロパンアミド

英名：(2R)-2-[4-[(6-chloro-2-benzoxazolyl)oxy]phenoxy]-N-(2-fluorophenyl)-N-methylpropanamide

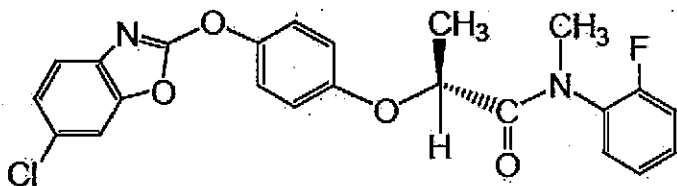
### 4. 分子式

$C_{23}H_{18}ClFN_2O_4$

### 5. 分子量

440.85

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

メタミホップは、株式会社東部韓農（現 東部ハイテック）により開発されたアリアルオキシフェノキシプロピオン酸系の除草剤で、アセチル CoA カルボキシラーゼ阻害作用により、細胞膜合成を阻害して雑草を枯死させると考えられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録要請（適用拡大：移植水稻）がなされている。海外での登録はなされていない。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、メタミホップのフルオロフェニル環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[fph- $^{14}\text{C}$ ]メタミホップ」という。）及びクロロベンゾオキサゾール環のベンゼン環部分の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[cbz- $^{14}\text{C}$ ]メタミホップ」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からメタミホップの濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 吸収（ラット）

##### ① 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 12 匹）に [fph- $^{14}\text{C}$ ]メタミホップを 1 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）若しくは 10 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は低用量で静脈内投与して、動物体内運命試験が実施された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

また、血漿/全血濃度比推移が検討され、経口又は静脈内投与 8 時間後までは血漿/全血濃度比は 1 以上であり、赤血球への結合は示されなかった。一方、投与 24 時間後以降では、血漿/血液濃度比が 1 以下になり、投与放射能が赤血球に結合していることが示唆された。

血漿/全血濃度比推移は表 2 に示されている。（参照 2、3）

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与方法		単回経口				静脈内	
		1		10		1	
投与量 (mg/kg 体重)							
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	$T_{\max}$ (hr)	1	1	1	1	/	/
	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.358	0.331	3.65	3.82	1.11 <sup>a</sup>	1.30 <sup>a</sup>
	$T_{1/2}$ (hr)	17.3	21.6	24.8	27.6	15.0	16.4
	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr · $\mu\text{g/mL}$ )	2.12	2.36	18.4	26.4	2.10	3.12
血液	$T_{\max}$ (hr)	0.5	0.5	1	1	/	/
	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.277	0.276	2.70	3.02	0.769 <sup>a</sup>	0.740 <sup>a</sup>
	$T_{1/2}$ (hr)	24.6	27.4	28.4	26.8	21.0	25.0
	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr · $\mu\text{g/mL}$ )	2.37	2.76	22.2	32.3	2.13	3.31

/ : 該当なし

<sup>a</sup> : 時間ゼロに外挿して得られた濃度



表 2 血漿/全血濃度比推移

投与群		血漿/全血濃度比							
		0.5hr	1hr	2hr	4hr	8hr	24hr	48hr	72hr
単回経口投与 1 mg/kg 体重	雄	1.29	1.30	1.31	1.29	1.07	0.89	0.30	0.00
	雌	1.17	1.33	1.28	1.23	1.12	0.74	0.42	0.30
単回経口投与 10 mg/kg 体重	雄	1.34	1.35	1.40	1.42	1.14	0.64	0.38	0.35
	雌	1.17	1.26	1.35	1.31	1.14	0.64	0.41	0.41
静脈内投与 1 mg/kg 体重	雄	1.39	1.40	1.22	1.34	1.10	0.64	0.63	0.38
	雌	1.47	1.41	1.09	1.28	1.15	0.80	0.63	0.42

## ② 吸収率

排泄試験[1. (4)]から得られた単回経口投与後 96 時間の尿、呼気、ケージ洗浄液、組織及びカーカス<sup>1</sup>の放射能の合計から、メタミホップの経口投与後の吸収率は、少なくとも 47.8%と算出された。また、[1. (1)①]の血中濃度推移から得られた低用量単回経口及び静脈内投与試験で得られた血漿中及び血液中濃度の AUC<sub>0-∞</sub>からは、メタミホップの経口投与後の吸収率は、少なくとも 75.6%と算出された。(参照 2、3)

## (2) 分布 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 3~4 匹) に [fph-<sup>14</sup>C]メタミホップを高用量で単回経口投与して、分布試験が実施された。また、排泄試験[1. (4)]における投与 96 及び 168 時間後の臓器及び組織を試料として、放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

雌雄とも、投与 96 又は 168 時間後の採取において血漿中濃度より高い放射能濃度が血液中に認められたことから、血球部分に結合して減衰が遅いことが示唆された。

[cbz-<sup>14</sup>C]メタミホップ投与群では、[fph-<sup>14</sup>C]メタミホップ投与群と比較して高い残留放射能濃度が認められた。

投与方法、用量及び性別による顕著な分布の違いは認められなかった。

(参照 2、3)

<sup>1</sup> 組織及び臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	投与 方法	性別	投与 1 時間後	投与 96/168 <sup>a</sup> 時間後	
[fph- <sup>14</sup> C] メタミ ホップ	1	単 回 経 口	雄		肝臓(0.009)、腎臓(0.007)、肺(0.003)、血液(0.003)、カーカス(0.002)、皮膚(0.001)、血漿(0.000)	
			雌		腎臓(0.008)、肝臓(0.007)、肺(0.005)、カーカス(0.003)、血液(0.002)、脂肪(0.001)、子宮(0.001)、血漿(0.001)	
		反 復 経 口	雄		肝臓(0.023)、腎臓(0.009)、カーカス(0.005)、血液(0.003)、肺(0.003)、脾臓(0.002)、脳(0.001)、心臓(0.001)、筋肉(0.001)、皮膚(0.001)、胃(0.001)、精巣(0.001)、甲状腺(0.001)、血漿(0.001)	
			雌		肝臓(0.008)、腎臓(0.008)、血液(0.006)、肺(0.006)、脾臓(0.003)、カーカス(0.002)、皮膚(0.002)、副腎(0.001)、脂肪(0.001)、心臓(0.001)、筋肉(0.001)、胃(0.001)、甲状腺(0.001)、子宮(0.001)、血漿(0.001)	
		静 脈 内	雄		肝臓(0.008)、血液(0.006)、腎臓(0.005)、カーカス(0.004)、肺(0.002)、脾臓(0.002)、皮膚(0.002)、脂肪(0.001)、胃(0.001)、血漿(0.000)	
			雌		脂肪(0.027)、血液(0.013)、肝臓(0.012)、腎臓(0.007)、カーカス(0.007)、肺(0.005)、脾臓(0.005)、皮膚(0.003)、血漿(0.003)	
	10	単 回 経 口	雄		腎臓(9.60)、胃(5.99)、脂肪(5.70)、肝臓(5.16)、血漿(3.71)、血液(2.43)、脾臓(2.23)、カーカス(2.14)、肺(2.13)、精巣上体(2.10)、皮膚(1.96)、心臓(1.56)	血液(0.136)、肝臓(0.066)、腎臓(0.047)、カーカス(0.017)、肺(0.017)、皮膚(0.013)、脾臓(0.013)、心臓(0.009)、血漿(0.004)
			雌		脂肪(9.41)、肝臓(8.21)、胃(8.16)、腎臓(6.00)、脾臓(4.75)、血漿(3.65)、肺(3.48)、心臓(3.34)、皮膚(3.28)、カーカス(2.96)、子宮(2.86)、血液(2.83)	血液(0.119)、脂肪(0.115)、肝臓(0.114)、腎臓(0.112)、カーカス(0.071)、肺(0.050)、脾臓(0.034)、血漿(0.030)
[cbz- <sup>14</sup> C] メタミ ホップ	10	単 回 経	雄		腎臓(1.86)、脂肪(1.83)、血液(1.08)、精巣上体(0.848)、皮膚(0.794)、血漿(0.756)、肝臓	

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	投与 方法	性別	投与 1 時間後	投与 96/168 <sup>a</sup> 時間後
		口			(0.636)、カーカス(0.516)、肺 (0.306)

<sup>a</sup>: [fph-<sup>14</sup>C] メタミホップ 10 mg/kg 体重投与群の雄では投与 168 時間後

/: 試料なし

### (3) 代謝 (ラット)

排泄試験[1. (4)]で採取された尿及び糞並びに分布試験[1. (2)]で採取された血漿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 4 に、血漿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の主要代謝物は表 5 に示されている。

尿中に未変化のメタミホップは検出されなかった。主要代謝物として[fph-<sup>14</sup>C]メタミホップ投与群において、雌雄で K、L 及び M が認められたほか、雌では F 及び J が認められた。酵素 (β-グルクロニダーゼ/アリアルスルファターゼ) 処理の結果、代謝物 K 及び M は硫酸抱合体、代謝物 L はグルクロン酸抱合体であると同定された。[cbz-<sup>14</sup>C]メタミホップ投与群では代謝物 Q 及び R が検出された。

糞中では、未変化のメタミホップは 0.23~1.68%TRR 認められ、主要代謝物として、[fph-<sup>14</sup>C]メタミホップ投与群で代謝物 B、F、J 及び K が、[cbz-<sup>14</sup>C]メタミホップ投与群で代謝物 B、N、O、P、Q 及び R が認められた。

血漿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中では、未変化のメタミホップが最大で 48.0%TRR (脂肪) 認められた。主要代謝物として代謝物 K が 4.4~72.7%TRR 認められたほか、代謝物 F、H 及び J が認められた。

メタミホップのラットにおける主要代謝経路は、①N-(2-フルオロフェニル)プロパナミドのアニリド結合の開裂による代謝物 N 及び S の生成、その後の S の水酸化に続く硫酸抱合体 M 及び K の生成並びにグルクロン酸抱合体 L の生成、②クロロベンゾオキサゾール環とフェノキシ環の結合部分の開裂による代謝物 F 及び P の生成、代謝物 P からのメルカプツール酸抱合体 Q 及び硫酸抱合体 R の生成並びに代謝物 F からの H の生成、③N-脱メチル化による代謝物 B の生成、④フェノキシ環とプロパナミドの結合部分の開裂による代謝物 O の生成であると考えられた。(参照 2、3)

表 4 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	採取 時間 (hr)	メタミ ホップ	代謝物
[fph- <sup>14</sup> C] メタミ ホップ	単回 経口	1	雄	尿	0-72	ND	K(39.1)、M(28.8)、L(7.38)
				糞	0-48	1.65	B(2.19)、F(0.65)、J(0.62)、K(0.45)
		雌	尿	0-72	ND	M(19.3)、K(19.0)、F(12.1)、J(11.7)、 L(8.79)	
			糞	0-48	1.34	F(2.38)、B(1.34)、K(0.67)、J(0.42)	
		雄	尿	0-72	ND	K(31.5)、M(21.0)、L(4.35)、J(2.71)、 F(2.28)	
			糞	0-48	1.64	J(3.51)、B(3.35)、F(0.86)、K(0.54)	
	雌	尿	0-72	ND	K(24.5)、M(15.6)、J(10.7)、F(9.21)、 L(7.48)		
		糞	0-48	1.18	F(1.89)、B(1.57)、J(1.45)、K(0.51)		
	反復 経口	1	雄	尿	0-72	ND	K(43.1)、M(30.2)
				糞	0-72	1.11	F(1.88)、K(1.58)、B(1.35)、J(0.26)
		雌	尿	0-72	ND	K(20.3)、M(19.8)、F(18.3)、J(7.84)、 L(6.82)	
			糞	0-72	0.69	F(1.85)、B(0.75)、K(0.57)	
静脈内	1	雄	尿	0-72	ND	M(43.0)、K(33.8)、L(5.43)	
			糞	0-48	0.53	B(1.43)、J(0.56)、K(0.48)	
	雌	尿	0-72	ND	K(25.9)、M(17.7)、L(10.0)、J(9.51)、 F(6.34)		
		糞	0-48	0.23	B(1.47)、F(1.29)、K(0.23)、J(0.16)		
[cbz- <sup>14</sup> C] メタミ ホップ	単回 経口	10	雄	尿	0-72	ND	Q(16.5)、R(13.4)
				糞	0-72	1.68	N(24.8)、B(3.29)、O(1.01)、P(0.95)、 R(0.64)、Q(0.57)

ND：検出されず

表 5 血漿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の主要代謝物 (%TRR)

標識体	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	メタミ ホップ	代謝物
[fph- <sup>14</sup> C] メタミ ホップ	単回 経口	10	雄	血漿	ND	K(28.5)、J(5.0)
				肝臓	16.2	K(32.6)、F(5.9)、J(5.7)、H(1.8)
				腎臓	7.3	K(45.8)、F(2.0)、J(2.0)、H(1.6)
				筋肉	19.0	K(72.7)
				脂肪	40.9	K(55.3)
			雌	血漿	4.1	K(32.9)、J(6.2)
肝臓	5.5	F(9.3)、J(8.2)、K(4.4)				

			腎臓	43.5	J(8.8)、K(5.9)、F(4.3)
			筋肉	41.0	K(48.2)、J(4.9)
			脂肪	48.0	K(46.9)、F(3.4)

注) 投与 1 時間後に試料採取  
ND : 検出されず

#### (4) 排泄 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[fph-<sup>14</sup>C]メタミホップを低用量で静脈内投与、低用量若しくは高用量で単回経口投与、非標識体を 13 日間反復経口投与後標識体を低用量で単回経口投与又は[cbz-<sup>14</sup>C]メタミホップを高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 6 に示されている。

[fph-<sup>14</sup>C]メタミホップ投与群では雌雄とも投与放射能の排泄は速やかで、投与 96 時間以内に 86.9~93.4%TAR が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。

呼気中には 0.66~3.20%TAR 排泄された。

[cbz-<sup>14</sup>C]メタミホップ投与群では、投与 96 時間以内に 83.4%TAR が尿及び糞中に排泄され、[fph-<sup>14</sup>C]メタミホップ投与群と比較して尿中排泄率が低かった。

(参照 2、3)

表 6 投与後 96 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識体	[fph- <sup>14</sup> C] メタミホップ								[cbz- <sup>14</sup> C]
	単回経口				反復経口		静脈内		メタミ ホップ
投与方法	単回経口				反復経口		静脈内		単回経口
投与量 (mg/kg 体重)	1		10		1		1		10
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄 <sup>b</sup>	雌 <sup>b</sup>	雄
尿	76.1	80.0	72.6	76.7	80.7	85.9	83.0	82.7	38.9
糞	13.0	11.4	15.7	10.2	12.7	7.51	10.1	7.30	44.5
呼気 <sup>a</sup>	1.20	3.20	2.81	1.48	0.93	1.10	1.40	0.66	0.04
ケージ洗浄液	2.77	1.76	2.95	4.36	1.02	1.31	4.42	2.11	2.55
組織+ カーカス	0.26	0.29	0.26	0.72	0.53	0.26	0.43	0.74	6.32
腸管	0.22	0.22	0.04	0.24	0.56	0.15	0.04	0.35	0.53
回収率	93.6	96.9	94.4 <sup>c</sup>	93.7	96.4	96.2	99.4	93.8	92.9

<sup>a</sup>: 投与後 72 時間の排泄率

<sup>b</sup>: 4 匹のうち 1 匹の結果が外れ値であったため、3 匹のデータを使用した。

<sup>c</sup>: 投与後 168 時間の排泄率

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稻①

播種 25 日後の水稻（品種：コシヒカリ）苗を栽培容器に移植し、1 日後に湛水し、乳剤に調製した[fph-<sup>14</sup>C]メタミホップ又は[cbz-<sup>14</sup>C]メタミホップを 100 g ai/ha の用量で移植 29 日後（湛水処理 28 日後）に葉面散布処理し、処理 155 日後に玄米、稲わら、根部及び土壌を採取して植物体内運命試験が実施された。

残留放射能分布は表 7 に、各試料中の代謝物は表 8 に示されている。

残留放射能は稲わら中では 0.364~0.413 mg/kg 認められ、玄米中では<0.001~0.004 mg/kg であった。

稲わらの酸加水分解処理により最大 28.9%TRR (0.134 mg/kg) の放射能が遊離したが、TLC 及び HPLC 分析により、その大部分は植物体構成成分に取り込まれていることが示された。また、酵素処理により遊離した放射能は最大でも 7.6%TRR (0.035 mg/kg) であったことから、大部分の放射能は植物体構成成分に取り込まれていることが示された。（参照 2、4）

表 7 残留放射能分布 (mg/kg)

試料		[fph- <sup>14</sup> C]メタミホップ	[cbz- <sup>14</sup> C]メタミホップ
		処理区	処理区
収穫期	玄米	0.004	<0.001
	稲わら	0.413	0.364

表 8 各試料中の代謝物 (mg/kg)

試料		総残留放射能	メタミホップ	抽出性放射能				抽出残渣
				F	H	P	未同定 <sup>a</sup>	
[fph- <sup>14</sup> C] メタミ ホップ	稲わら	0.413	0.016 (4.2)	0.020 (5.5)	0.035 (9.4)	/	0.090 (24.7)	0.213 (51.7)
	根部	0.719	0.012 (1.6)	0.003 (0.4)	0.005 (0.8)	/	0.008 (1.2)	0.682 (94.1)
[cbz- <sup>14</sup> C] メタミ ホップ	稲わら	0.364	0.032 (7.0)	/	/	0.022 (4.7)	0.156 (33.9)	0.198 (54.4)
	根部	1.43	0.015 (1.1)	/	/	0.003 (0.2)	0.039 (2.5)	1.32 (91.2)

下段 ( ) 内：%TRR /：該当なし

<sup>a</sup>：未同定代謝物の合計

### (2) 水稻②

播種 26~28 日後の水稻（品種：コシヒカリ）苗を栽培容器に移植し、2 日後に湛水し、乳剤に調製した[fph-<sup>14</sup>C]メタミホップ又は[cbz-<sup>14</sup>C]メタミホップを 100 g ai/ha の用量で移植 15 日後及び 175 日後の 2 回葉面散布処理し、移植 197~198 日後（未成熟：収穫 45 日前）及び移植 211 日後（未成熟：収穫 30 日前）

に穂部、稲わら及び根部を、移植 240 日後（成熟：収穫）に穀粒（玄米及びもみ殻）、稲わら及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の代謝物は表 9 に示されている。

玄米における主要成分は未変化のメタミホップ及び代謝物 N で、最終収穫時にそれぞれ 0.8%TRR 及び 0.5%TRR 認められた。

もみ殻における主要成分は未変化のメタミホップで、最終収穫時に 16.6～50.2%TRR 認められ、ほかに代謝物 F、H 及び P が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

稲わらにおける主要成分は未変化のメタミホップで、最終収穫 45 日前、30 日前及び最終収穫時にそれぞれ 78.7～85.8%TRR、81.5～82.8%TRR 及び 64.2～76.4%TRR 認められ、ほかに代謝物 F、H 及び P が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

穂部における主要成分は未変化のメタミホップで、収穫 45 日前及び 30 日前に 2.3%TRR 及び 3.9～14.3%TRR であり、ほかに代謝物 F、H 及び P が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

最終収穫時の各試料より得られた抽出残渣の酸処理により大部分の放射能が遊離したことから、植物体中の残留放射能はデンプンに取り込まれていると推察された。（参照 2、5）

表 9 各試料中の代謝物 (mg/kg)

標識体	採取時期	部位	試料	総残留放射能	メタミホップ	代謝物					抽出残渣	
						F	H	N	P	未同定 <sup>a</sup>		
[p <sup>h</sup> - <sup>14</sup> C] メタミホップ	最終収穫	穂部	表面洗浄液	0.004 (2.7)	NA	NA	NA	/	/	NA	0.092 (58.9)	
			抽出液	0.060 (38.4)	ND	ND	0.003 (2.2)	/	/	0.057 (36.2)		
	45 日前	稲わら	表面洗浄液	1.08 (54.7)	1.04 (52.7)	0.040 (2.0)	ND	/	/	ND	0.237 (12.0)	
			抽出液	0.656 (33.3)	0.512 (26.0)	0.030 (1.5)	ND	/	/	0.114 (5.8)		
	最終収穫	穂部	表面洗浄液	0.003 (5.3)	0.002 (3.9)	<0.001 (0.1)	<0.001 (0.3)	/	/	0.001 (1.0)	0.031 (62.7)	
			抽出液	0.016 (32.0)	ND	ND	0.002 (3.2)	/	/	0.014 (28.8)		
		30 日前	稲わら	表面洗浄液	0.580 (45.2)	0.547 (42.6)	0.029 (2.2)	ND	/	/	0.004 (0.3)	0.149 (11.6)
				抽出液	0.556 (43.3)	0.499 (38.9)	0.016 (1.2)	ND	/	/	0.041 (3.2)	

[cbz- <sup>14</sup> C] メタミ ホップ	最終 収穫	玄米	表面洗 浄液	/	/	/	/	/	/	/	0.023 (64.1)
			抽出液	0.013 (35.9)	ND	ND	ND	/	/	0.013 (35.9)	
		もみ殻	表面洗 浄液	0.020 (17.7)	0.018 (16.0)	<0.001 (0.3)	<0.001 (0.4)	/	/	0.002 (1.0)	0.061 (54.1)
			抽出液	0.032 (28.1)	0.001 (0.6)	ND	0.002 (2.1)	/	/	0.029 (25.4)	
		稲わら	表面洗 浄液	0.886 (59.2)	0.817 (54.5)	0.056 (3.7)	0.006 (0.4)	/	/	0.008 (0.5)	0.227 (15.2)
			抽出液	0.384 (25.7)	0.145 (9.7)	0.039 (2.6)	0.018 (1.2)	/	/	0.182 (12.2)	
	最終 収穫 45日 前	穂部	表面洗 浄液	<0.001 (0.7)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.025 (35.3)
			抽出液	0.044 (64.0)	0.002 (2.3)	/	/	ND	0.001 (1.3)	0.041 (60.4)	
		稲わら	表面洗 浄液	1.94 (76.7)	1.88 (74.3)	/	/	ND	0.031 (1.2)	0.029 (1.2)	0.159 (6.3)
			抽出液	0.431 (17.0)	0.292 (11.5)	/	/	ND	0.010 (0.4)	0.129 (5.1)	
	最終 収穫 30日 前	穂部	表面洗 浄液	0.004 (9.8)	0.003 (8.0)	/	/	ND	ND	0.001 (1.8)	0.026 (64.3)
			抽出液	0.010 (25.9)	0.003 (6.3)	/	/	ND	0.001 (1.3)	0.006 (18.3)	
		稲わら	表面洗 浄液	1.54 (67.4)	1.50 (65.5)	/	/	ND	0.029 (1.3)	0.015 (0.6)	0.129 (5.6)
			抽出液	0.615 (26.9)	0.396 (17.3)	/	/	ND	0.029 (1.3)	0.190 (8.3)	
	最終 収穫	玄米	表面洗 浄液	/	/	/	/	/	/	/	0.028 (80.3)
			抽出液	0.007 (19.7)	<0.001 (0.8)	/	/	<0.001 (0.5)	ND	0.007 (18.4)	
		もみ殻	表面洗 浄液	0.047 (50.7)	0.045 (49.5)	/	/	ND	0.001 (0.8)	<0.001 (0.5)	0.030 (32.1)
			抽出液	0.016 (17.1)	0.001 (0.7)	/	/	ND	ND	0.015 (16.4)	
稲わら		表面洗 浄液	1.17 (70.2)	1.12 (66.9)	/	/	ND	0.046 (2.8)	0.010 (0.5)	0.137 (8.2)	



		ら	抽出液	0.361 (21.6)	0.159 (9.5)	/	/	ND	0.008 (0.5)	0.194 (11.6)	
--	--	---	-----	-----------------	----------------	---	---	----	----------------	-----------------	--

ND: 検出されず NA: 分析せず /: 該当なし

•: 未同定代謝物の合計

( ): %TRR

メタミホップの水稻における主要代謝経路は、①クロロベンゾオキサゾール環とフェノキシ環の結合部分の開裂による代謝物 F 及び P の生成、その後の代謝物 F から H の生成、②*N*-(2-フルオロフェニル)プロパナミドのアニリド結合の開裂による代謝物 N の生成と、これらの抱合体の生成であると考えられた。(参照 2、5)

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

湛水条件にした砂壤土(鳥取)を 25°C の暗条件下で約 1 か月間プレインキュベートした後、[fph-<sup>14</sup>C]メタミホップ若しくは[cbz-<sup>14</sup>C]メタミホップを 0.12 mg/kg 乾土となるように処理、又は[fph-<sup>14</sup>C]メタミホップ及び[cbz-<sup>14</sup>C]メタミホップを混合し 1.11 mg/kg 乾土となるように処理し、最長 121 日間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表.10 に示されている。

水層及び土壌層を合わせた系全体において、メタミホップの推定半減期は[fph-<sup>14</sup>C]メタミホップ処理区及び[cbz-<sup>14</sup>C]メタミホップ処理区で 20.2 及び 24.1 日と算出された。

水層の放射能は処理当日(0日後)に 2.0~4.0% TAR であり、処理 121 日後に 1.4~6.0% TAR 認められた。土壌層の放射能は、処理当日の 95.7~99.4% TAR から処理 121 日後には 84.6~85.5% TAR に減少した。

水層及び土壌層を合わせた系全体において、主要成分は未変化のメタミホップで、処理当日の 91.7~94.3% TAR から処理 121 日後には 4.4~5.5% TAR に減少した。ほかに、分解物 F、H 及び P が最大で 42.3% TAR (処理 121 日後)、19.2% TAR (処理 91 日後) 及び 25.4% TAR (処理 121 日後) 認められた。CO<sub>2</sub> は最大 4.8% TAR (処理 121 日後) 認められた。

好氣的湛水土壌におけるメタミホップの分解経路は、クロロベンゾオキサゾール環とフェノキシ環の結合部分の開裂による分解物 F 及び P の生成とその後の分解物 F から H の生成であり、最終的に CO<sub>2</sub> の生成及び抽出残渣に取り込まれると考えられた。(参照 2、6)

表 10 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

試験系	処理後 日数 (日)	試料	抽出 性	抽出物					未同 定 <sup>a</sup>	有機 揮発性 物質	CO <sub>2</sub>	抽出 残渣	
				メタミ ホップ	F	H	P						
[fph- <sup>14</sup> C] メタミ ホップ	0	水層	4.0	1.3	2.3	0.3		0.1	NA	NA	1.9		
		土壌層	95.7	90.4	3.4	ND		ND					
	3	水層	3.4	0.4	1.1	0.9		1.0	<0.1	<0.1	8.5		
		土壌層	98.2	75.9	11.1	ND		2.7					
	14	水層	7.8	0.1	0.6	3.6		3.5	0.2	0.2	5.5		
		土壌層	92.9	42.7	39.9	3.5		1.3					
	28	水層	8.0	0.1	0.6	3.9		3.4	<0.1	0.3	9.9		
		土壌層	89.7	33.1	38.7	6.0		2.0					
	60	水層	9.2	ND	0.5	5.5		3.2	0.1	1.8	15.2		
		土壌層	84.6	16.0	39.3	12.6		1.5					
	121	水層	6.0	ND	0.1	3.2		1.9	0.2	2.3	27.7		
		土壌層	84.6	4.4	42.2	10.3		ND					
	[cbz- <sup>14</sup> C] メタミ ホップ	0	水層	2.0	NA				NA	NA	NA	NA	1.9
			土壌層	99.4	94.3				3.3	ND			
16		水層	2.1	NA	NA		NA		<0.1	0.8	16.4		
		土壌層	95.9	52.7	23.6		3.2						
28		水層	2.2	NA	NA		NA		<0.1	1.1	25.9		
		土壌層	92.5	41.2	20.1		5.3						
60		水層	3.3	NA	NA		NA		0.1	2.5	35.2		
		土壌層	84.6	20.1	25.0		4.3						
121		水層	1.4	NA	NA		NA		<0.1	4.8	50.8		
		土壌層	85.5	5.5	25.4		3.9						

ND: 検出されず NA: 分析せず /: 該当なし  
<sup>a</sup>: 未同定分解物の合計

## (2) 好氣的土壤中運命試験

砂壤土 (スイス) の土壤水分を最大容水量の 40~60% に調整し、[fph-<sup>14</sup>C]メタミホップ又は[cbz-<sup>14</sup>C]メタミホップを 0.4 mg/kg 乾土となるように処理し、20±2℃、暗条件下で最長 119 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。滅菌土壤区も設けられた。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 11 に示されている。

非滅菌条件において、メタミホップは経時的に分解し、処理 119 日後には、17.5~20.3%TAR に減少した。滅菌条件では処理 32 日後でも、91.4%TAR とほとんど減少しなかった。

メタミホップの推定半減期は非滅菌条件で 49.7 日、滅菌条件で 301 日と算出された。

非滅菌条件における分解物として、F、H 及び P が認められた。CO<sub>2</sub> は最大

17.1%TAR (処理 119 日後) 認められた。(参照 2、7)

表 11 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

試験系	処理後 日数(日)	抽出性	分解物					未同 定 <sup>a</sup>	有機 揮発性 物質	CO <sub>2</sub>	抽出 残渣
			メタミ ホップ	F	H	P					
非滅菌	[fph- <sup>14</sup> C] メタミ ホップ	0	102	102	ND	ND	/	ND	NA	NA	1.2
		10	94.7	94.7	ND	ND		ND	0.5	0.4	9.9
		31	75.1	75.1	ND	ND		ND	0.4	1.4	22.5
		60	47.1	43.8	1.3	ND		2.0	0.6	10.2	41.4
		119	23.3	20.3	0.8	0.6		1.6	0.7	17.1	57.0
	[cbz- <sup>14</sup> C] メタミ ホップ	0	101	101	/	/	ND	ND	NA	NA	2.8
		10	92.7	92.7			ND	ND	<0.1	0.4	13.5
		31	71.2	71.2			ND	ND	<0.1	1.2	30.7
		60	44.9	44.9			ND	ND	<0.1	3.9	52.2
		119	18.5	17.5			0.4	0.6	<0.1	4.9	72.8
滅菌	[fph- <sup>14</sup> C] メタミ ホップ	0	99.9	98.0	ND	ND	/	1.9	NA	NA	1.2
		10	97.9	97.9	ND	ND		ND	<0.1	<0.1	4.5
		32	93.7	91.4	ND	ND		4.4	0.4	<0.1	7.4

ND: 検出されず NA: 分析せず /: 該当なし  
<sup>a</sup>: 未同定分解物の合計

好氣的土壤におけるメタミホップの分解経路は、クロロベンゾオキサゾール環とフェノキシ環の結合部分の開裂による分解物 F 及び P の生成、その後の分解物 F から H の生成であり、最終的に CO<sub>2</sub> の生成及び抽出残渣に取り込まれると考えられた。

### (3) 土壤吸脱着試験

[fph-<sup>14</sup>C]メタミホップを用いた、7種類の土壤 [砂壤土 2種 (①鳥取、②ドイツ)、壤土 2種 (①栃木、②ドイツ)、シルト質埴壤土 (フランス)、埴壤土 (フランス) 及びシルト質埴壤土 (フランス)] における土壤吸脱着試験が実施された。

各土壤における吸着及び脱着係数は表 12 に示されている。(参照 2、8)

表 12 各土壤における吸着及び脱着係数

土壤	K <sub>adsF</sub>	K <sub>adsFoc</sub>	K <sub>desF</sub>	K <sub>desFoc</sub>
砂壤土①	153	10,200	534	35,600
砂壤土②	196	8,530	325	14,100
壤土①	217	2,860	407	5,350
壤土②	98.2	7,670	210	16,400
シルト質埴壤土	257	9,630	410	15,400

埴壤土	404	8,660	701	15,000
シルト質埴壤土	424	20,100	570	27,000

$K_{ads_F}$  及び  $K_{des_F}$  : Freundlich の吸着係数及び脱着係数

$K_{ads_{Foc}}$  及び  $K_{des_{Foc}}$  : 有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

pH 4 (クエン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の滅菌緩衝液に [fph-<sup>14</sup>C] メタミホップ又は [cbz-<sup>14</sup>C] メタミホップを 0.29~0.34 mg/L となるように添加し、25~50℃、暗条件下で最長 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

予備試験として pH 7 (リン酸緩衝液) の滅菌緩衝液に [fph-<sup>14</sup>C] メタミホップを 0.342 mg/L となるように添加し、50℃、暗条件下で最長 5 日間インキュベートして、試験が実施された結果、消失半減期が 25℃ で 1 年以上と算出されたことから、pH 7 における本試験は実施されなかった。

各緩衝液におけるメタミホップの推定半減期は表 13 に示されている。

メタミホップは酸性及び塩基性条件下では容易に加水分解され、主要分解物として、F 及び P が検出された。

メタミホップの主要加水分解経路は、クロロベンゾオキサゾール環とフェノキシ環の結合部分の開裂による分解物 F 及び P の生成であると考えられた。(参照 2、9)

表 13 各緩衝液における加水分解物 (%TAR) 及び推定半減期

標識体	温度 (°C)	pH	採取時期(日)	メタミホップ	F	P	その他 <sup>a</sup>	DT <sub>50</sub> (日)
[fph- <sup>14</sup> C] メタミ ホップ	25	4	0	100	ND	/	ND	6.9
			3	69.9	22.5		1.6	
			7	49.5	47.6		ND	
			13	25.9	72.3		ND	
			20	14.3	86.5		ND	
			30	5.4	90.1		ND	
	9	0	100	ND	/	ND	70	
		3	96.7	3.7		ND		
		15	87.9	14.0		ND		
		20	82.4	18.3		ND		
		30	68.6	26.3		ND		
	40	4	0	100	ND	/	ND	1.7
			3	27.3	67.7		ND	
			7	5.4	93.4		ND	
			13	ND	97.5		ND	
20			ND	101	ND			

			30	ND	106		ND	
		9	0	100	ND	/	ND	6.9
			3	69.8	24.7		ND	
			7	46.2	48.9		ND	
			13	25.0	69.5		ND	
			20	13.4	84.4		ND	
			30	4.7	87.5		ND	
[cbz- <sup>14</sup> C] メタミ ホップ	50		4	0	99.2			
		3		13.9		85.5	ND	
		7		0.9		97.5	ND	
		15		ND		98.8	ND	
		9	0	100		ND	ND	1.6
			3	42.3		52.8	1.8	
			7	12.1		80.2	5.6	

ND : 検出されず / : 該当なし  
a : 未同定分解物の合計

## (2) 水中光分解試験 (緩衝液、自然水)

滅菌リン酸緩衝液 (pH 7) 及び滅菌自然水 (pH 8.4) に [fph-<sup>14</sup>C]メタミホップを 0.27~0.31 mg/mL となるように添加し、23.2±0.1°C で、又は [cbz-<sup>14</sup>C]メタミホップを 0.22~0.23 mg/L となるように添加し、25.0°C で最長 13.2 日間キセノン光 [光強度 : 49.4 W/m<sup>2</sup>、波長 : 290 nm 以下及び 800 nm 以上をフィルターでカット] を照射して、水中光分解試験が実施された。暗所対照区が設けられた。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 14 に、メタミホップ及び分解物の推定半減期は表 15 に示されている。

[fph-<sup>14</sup>C]メタミホップ処理区において、メタミホップは処理直後の 97.1~97.3% TAR から光照射 10 日後には緩衝液で不検出、自然水で 1.1% TAR となり、[cbz-<sup>14</sup>C]メタミホップ処理区において、メタミホップは処理直後の 93.7~95.6% TAR から光照射 13.2 日後にはいずれの試験系においても検出されなくなった。

主要分解物として、[fph-<sup>14</sup>C]メタミホップ及び [cbz-<sup>14</sup>C]メタミホップ処理区で C、D 及び E がそれぞれ最大で 17.4% TAR (緩衝液、照射 2.2 日後)、13.4% TAR (緩衝液、照射 0.9 日後) 及び 4.6% TAR (自然水、照射 7 日後) 認められ、ほかに [fph-<sup>14</sup>C]メタミホップでは分解物 H、I 及び G、[cbz-<sup>14</sup>C]メタミホップでは分解物 O が認められた。

暗所対照区においては、メタミホップは照射 13 日後に緩衝液及び自然水中で 95.3 及び 92.3% TAR 残存し、分解はほとんど認められなかった。

メタミホップの主要な水中光分解経路は、①4-オキシフェノキシ基とプロピオン酸間の結合の開裂による分解物 H 及び O の生成、その後の分解物 O の 2 位へ

の分解物 H の転移による C の生成、②分解物 H の過酸化による I の生成、③クロロベンゾオキサゾール環の脱塩素による分解物 E の生成とベンゾオキサゾール環の水酸化による D の生成であり、最終的に CO<sub>2</sub> が生成されると考えられた。  
(参照 2、10)

表 14 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

標識体	試験区	処理後 日数 (日)	供試水	メタ ミホ ップ	分解物								
					C	D	E	H	I	G	O	その他 <sup>a</sup>	
[fph- <sup>14</sup> C] メタミ ホップ	照射区	0	緩衝液	97.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	/	5.2	
			自然水	97.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND		4.8	
		2	緩衝液	22.5	14.8	7.1	ND	6.7	9.5	6.1		27.8	
			自然水	49.0	9.2	2.8	1.3	14.3	4.1	3.3		15.4	
		7	緩衝液	1.0	5.8	0.8	0.7	12.6	10.8	8.2		54.3	
			自然水	7.7	ND	ND	4.6	23.9	4.5	7.7		42.2	
		10	緩衝液	ND	1.9	ND	ND	10.3	7.4	6.0		63.0	
			自然水	1.1	ND	ND	2.2	25.8	4.3	5.2		49.7	
[cbz- <sup>14</sup> C] メタミ ホップ		0	緩衝液	95.6	ND	ND	ND	/	/	/		2.1	2.3
			自然水	93.7	ND	0.8	ND					2.3	3.2
		2.2	緩衝液	24.4	17.4	10.7	ND					10.7	37.2
			自然水	34.3	12.4	2.2	1.8					8.5	37.4
		7.2	緩衝液	ND	4.9	2.8	ND					6.0	62.9
			自然水	1.5	2.1	1.4	1.2					3.9	70.6
		10.2	緩衝液	ND	1.1	1.7	ND					3.1	58.4
			自然水	ND	1.1	ND	ND					2.2	66.2
	13.2	緩衝液	ND	ND	1.0	ND	1.3				48.8		
		自然水	ND	ND	ND	ND	ND				62.4		

ND: 検出されず NA: 分析せず /: 該当なし  
a: 未同定分解物の合計、個々の分解物は 10%TAR 未満

表 15 メタミホップ及び分解物の推定半減期

化合物	標識体	供試水	照射区	
			キセノン光	太陽光 <sup>a</sup> 換算
メタミホップ	[fph- <sup>14</sup> C] メタミホップ	緩衝液	1.0	6.4
		自然水	1.9	12.1
	[cbz- <sup>14</sup> C] メタミホップ	緩衝液	0.7	4.4
		自然水	1.6	10.2
C*	[fph- <sup>14</sup> C] メタミホップ 及び[cbz- <sup>14</sup> C] メタミホップ	緩衝液	2.3	/
		自然水	1.5	
D*	[fph- <sup>14</sup> C] メタミホップ 及び[cbz- <sup>14</sup> C] メタミホップ	緩衝液	2.4	
		自然水	0.9	

H	[fph- <sup>14</sup> C]	緩衝液	10.3
	メタミホップ	自然水	—
I	[fph- <sup>14</sup> C]	緩衝液	7.9
	メタミホップ	自然水	6.4
O	[cbz- <sup>14</sup> C]	緩衝液	3.6
	メタミホップ	自然水	3.4

/: 算出せず —: 最終時点 (10 日) が最高値のため、消失半減期が求められなかった。

a: 北緯 35 度 (東京)、春 (4~6 月)

\*: 推定半減期は、[fph-<sup>14</sup>C]メタミホップ及び[cbz-<sup>14</sup>C]メタミホップの平均値とした。

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土 (茨城)、沖積土・軽埴土 (福岡)、洪積土・埴壤土 (大阪) 及び洪積花崗岩系土壌・壤質砂土 (福岡) を用いて、メタミホップ並びに分解物 C、D、F、H、O 及び P を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。推定半減期は表 16 に示されている。(参照 2、11、12)

表 16 土壌残留試験成績

試験	濃度 <sup>a</sup>	土壌	推定半減期(日)					
			メタミホップ	メタミホップ+分解物 P	メタミホップ+分解物 F+H	メタミホップ+分解物 C+D+O+P	メタミホップ+分解物 C+D+F+H	
容器内試験	水田 1.0 mg/kg	火山灰土・軽埴土	43	34	37	/	/	
		沖積土・軽埴土	57	55	52	/	/	
ほ場試験	水田 270 g ai/ha (3 回)	火山灰土・軽埴土	43	/	/	42	40	
		洪積土・埴壤土	47	/	/	43	41	
	畑地	300 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	約 14	/	/	約 15 日	約 15 日
		3×10 <sup>5</sup> g ai/ha	洪積花崗岩系土壌・壤質砂土	約 6	/	/	約 12 日	約 18 日

a: 容器内試験では純品、ほ場試験では水田で 0.9%粒剤及び畑地で 10%乳剤を使用

/: データなし

## 6. 作物残留試験

国内において、メタミホップ及び代謝物 H を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

メタミホップの最大残留値は最終散布 50 日後に収穫した水稻 (稲わら) の 0.428 mg/kg であった。代謝物 H の最大残留値は最終散布 50 日後に収穫した水稻 (稲わら) の 0.130 mg/kg であった。

可食部（玄米）では、メタミホップは全て定量限界未満であったことから、食品中からの推定摂取量は算出されなかった。（参照 2、23～31）

## 7. 一般薬理試験（ラット）

メタミホップのラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 2、29、30）

表 17 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経 系	一般状態 (Irwin 変法)	Wistar Hannover ラット	雄 6	0、100、300、 1,000 (経口)	1,000	—	投与による 影響なし
	呼吸 ・ 循環 器系	Wistar Hannover ラット (麻酔下)	雄 4	0、100、300、 1,000 (十二指腸内)	1,000	—	投与による 影響なし
	呼吸数、一回 換気量及び 分時換気量 及び心電図 波形				1,000	—	投与による 影響なし

注) 溶媒はコーン油を用いた。  
—：最小作用量を設定できなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験（ラット）

メタミホップ（原体）のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。（参照 2、31～33）

表 18 急性毒性試験結果概要

投与 経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 <sup>a</sup>	SD ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 雄：立毛、歩行異常、円背位及び嗜眠(投 与 30 分後～投与 8 日後) 雌：立毛(投与 30 分後～投与 1 日後)
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 <sup>b</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄：嗜眠及び半閉眼 死亡例なし
		>2.61	>2.61	

<sup>a</sup>：毒性等級法による評価、溶媒は 1%MC 水溶液

<sup>b</sup>：4 時間鼻部暴露



**(2) 急性経口毒性試験 (ラット) (S異性体)**

メタミホップの S 異性体を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 19 に示されている。(参照 2、34)

表 19 急性経口毒性試験結果概要 (S異性体)

物質	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
S異性体 <sup>a</sup>	SD ラット 雌 3 匹	/		症状及び死亡例なし

/ : 実施せず

<sup>a</sup> : 毒性等級法による評価、溶媒は 0.5%CMC ナトリウム水溶液

**(3) 急性神経毒性試験 (ラット)**

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で自発運動量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重であると考えられた。明らかな急性神経毒性は認められなかった。(参照 2、35)

表 20 急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加量抑制 (投与 8 及び 14 日目) 及び 摂餌量減少 (投与 1 週目)</li> <li>・ 自発運動量 (水平運動及び center time<sup>a</sup>) 減少 (投与 1 及び 4 日目)</li> <li>・ 自発運動量 (垂直運動) 減少 (投与 1 及び 4 日目)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 自発運動量 (水平運動) 減少 (投与 1 及び 11 日目)</li> <li>・ 自発運動量 (垂直運動及び center time) 減少 (投与 1、4 及び 11 日目)</li> </ul>
300 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : test box 中央 4 分の 1 にいた時間

**9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験**

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陽性であった。(参照 2、36~38)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		20	100	500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.7	8.5	43.7
	雌	2.0	9.6	46.1

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で尿中タンパク及びケトン体増加等が、同投与群の雌で RBC、Hb 及び Ht 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：1.7 mg/kg 体重/日、雌：2.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、42）

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動量(水平運動)減少</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・MetHb 増加</li> <li>・Ret 増加</li> <li>・ALP、Cre 増加</li> <li>・T.Chol 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・脾髄外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCHC 減少</li> <li>・MCV 増加</li> <li>・MetHb 増加</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・T.Chol 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血清中 Ca、無機リン減少</li> <li>・尿中タンパク及びケトン体増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・Ret 増加</li> <li>・Cre 増加</li> <li>・脾髄外造血亢進</li> </ul>
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、300 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		50	300	1,800
平均検体摂取量	雄	7.4	45.0	273
	雌			

(mg/kg 体重/日)	雌	9.8	59.2	344
--------------	---	-----	------	-----

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄: 7.4 mg/kg 体重/日、雌: 9.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、43)

表 24 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少</li> <li>・ WBC、Neu、Lym、Baso 及び Mon 増加</li> <li>・ ALP、ALT 及び AST 増加</li> <li>・ TP 及び Alb 増加並びに A/G 比上昇</li> <li>・ 血漿中 Ca 増加</li> <li>・ T.Chol 減少</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝細胞アポトーシス</li> <li>・ クッパー細胞色素沈着<sup>b</sup></li> <li>・ 肝卵円形細胞増殖及び胆汁栓</li> <li>・ 肝細胞分裂活性亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少</li> <li>・ WBC、Neu、Lym、Baso、Mon 及び LUC 増加</li> <li>・ ALP、ALT、AST 及び GGT 増加</li> <li>・ TP 及び Alb 増加並びに A/G 比上昇</li> <li>・ 血漿中 T.Bil、Cre、Ca 増加</li> <li>・ TG 減少</li> <li>・ 卵巣絶対及び比重量減少</li> <li>・ 肝細胞アポトーシス</li> <li>・ クッパー細胞色素沈着<sup>b</sup></li> <li>・ 肝卵円形細胞増殖及び胆汁栓</li> <li>・ 肝細胞分裂活性亢進</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血漿中 K 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>: 1,800 ppm 投与群では小葉全体に肝細胞肥大が観察された。

<sup>b</sup>: 色素の性質は特定されなかった。

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、5、30 及び 160 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、0 及び 160 mg/kg 体重/日投与群では、検体投与終了後 4 週間の回復群 (一群雌雄各 4 匹) が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験で認められた甲状腺の絶対及び比重量については、160 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で回復性が認められなかった。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群雄で Ret 増加及び赤血球造血亢進が、同投与群雌で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、44)

表 25 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
160 mg/kg 体重/日	・ PLT 増加	・ Ret 増加

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Bil、T.Chol、TG、PL、TP 及び Glob 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量<sup>§</sup>増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・下垂体好塩基性細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び過形成<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Bil 及び PL 増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・下垂体好塩基性細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ret 増加</li> <li>・赤血球造血亢進<sup>§</sup>(骨髓、胸骨)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PLT 増加</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>§</sup>及び過形成<sup>§</sup></li> <li>・赤血球造血亢進<sup>§</sup>(骨髓、胸骨)</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§</sup> : 30 mg/kg 体重/日投与群においては統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と判断した。

#### (4) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)

Wistar Hannover ラット(一群雌雄各5匹)を用いた経皮(原体:0、100、500及び1,000 mg/kg 体重/日、6時間/日)投与による28日間亜急性経皮毒性試験が実施された。また、0及び1,000 mg/kg 体重/日投与群では、検体投与終了後14日間の回復群(一群雌雄各5匹)が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表26に示されている。

本試験の1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大については、回復性が示された。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でT.Chol及びPL減少等が、雌でAPTT延長が認められたので、無毒性量は雌雄とも100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照2、45)

表26 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 及び Ht 減少</li> <li>・Ret 増加</li> <li>・APTT 延長</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb、MCHC 及び HDW 減少</li> <li>・Ret 増加<sup>§</sup></li> </ul>
500 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol 及び PL 減少</li> <li>・尿中ケトン体増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・APTT 延長</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

### 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いたカプセル経口(原体:0、1、10及び100 mg/kg 体重/日)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。また、0及び

100 mg/kg 体重/日投与群では、検体投与終了後 8 週間の回復群（一群雌雄各 4 匹）が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、46）

表 27 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb 及び MCHC 減少</li> <li>・ MCV 増加</li> <li>・ Ret 増加</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ T.Bil、T.Chol、TG、PL 及び AST 増加</li> <li>・ 肝及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ び慢性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・ 脾うっ血</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCHC 減少</li> <li>・ MCV 増加</li> <li>・ Ret 増加</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ WBC 及び Lym 増加</li> <li>・ APTT 延長</li> <li>・ T.Bil、T.Chol、TG、PL 及び ALP 増加</li> <li>・ 肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ び慢性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## （2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、12 か月中間と殺群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100 及び 750 ppm、平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 28 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		10	100	750
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.42	4.18	34.6
	雌	0.52	5.17	41.8

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 29、卵巣腫瘍の発生頻度は表 30 に示されている。

750 ppm 投与群で卵巣顆粒膜細胞腫（良性）の発生頻度増加が認められた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で腎盂鉍質沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.42 mg/kg 体重/日、雌：0.52 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、47）

表 29-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 8 日以降)</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・HDW 減少</li> <li>・PLT 減少</li> <li>・T.Chol 及び PL 減少</li> <li>・ALP、BUN 及び無機リン増加</li> <li>・TP 及び Glob 減少</li> <li>・Alb 増加及び A/G 比上昇</li> <li>・血漿 Ca 減少</li> <li>・尿中ビリルビン及びウロビリノーゲン増加</li> <li>・肝及び腎絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肝炎症細胞集簇巣</li> <li>・腎単純性尿路上皮過形成</li> <li>・腎毛細血管拡張症</li> <li>・腎リポフスチン沈着</li> <li>・前立腺上皮萎縮</li> <li>・精囊上皮萎縮</li> <li>・副腎束状帯限局性肥大</li> <li>・舌下腺萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 8 日以降)</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・MCV 及び Ret 増加</li> <li>・ALP 及び無機リン増加</li> <li>・尿中ケトン体、ビリルビン及びウロビリノーゲン増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・腎外方増殖性尿路上皮過形成</li> <li>・腎反応性尿路上皮過形成</li> <li>・腎毛細血管拡張症</li> <li>・腎リポフスチン沈着</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・卵巣顆粒膜細胞過形成</li> <li>・子宮頸部粘膜肥厚</li> <li>・舌下腺萎縮</li> <li>・副腎球状帯限局性肥大</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCV 及び MCH 増加</li> <li>・Ret 増加</li> <li>・PTT 延長</li> <li>・AST 増加</li> <li>・尿中ケトン体増加</li> <li>・腎盂鉍質沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・AST 増加</li> <li>・副腎絶対及び比重量減少</li> <li>・腎盂鉍質沈着</li> </ul>
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 29-2 12 か月中間と殺群（1年間慢性毒性試験群）で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 8 日以降)</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・MCHC 及び HDW 減少</li> <li>・PLT 減少</li> <li>・PT 短縮</li> <li>・T.Chol 及び PL 減少</li> <li>・ALP、BUN 及び無機リン増加</li> <li>・タンパク及び Glob 減少</li> <li>・Alb 増加及び A/G 比上昇</li> <li>・血漿 Ca 減少</li> <li>・尿中ビリルビン及びウロビリノーゲン増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 8 日以降)</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・MCV 及び Ret 増加</li> <li>・ALP 及び無機リン増加</li> <li>・尿中ケトン体、ビリルビン及びウロビリノーゲン増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・腎外方増殖性尿路上皮過形成</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝及び腎絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCV 及び MCH 増加</li> <li>・ Ret 増加</li> <li>・ PTT 延長</li> <li>・ AST 増加</li> <li>・ 尿中ケトン体増加</li> <li>・ 腎盂鉍質沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ AST 増加</li> <li>・ 腎盂鉍質沈着</li> </ul>
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 30 卵巣腫瘍の発生頻度

性別	雌			
投与群(ppm)	0	10	100	750
検査動物数	50	50	50	50
顆粒膜細胞腫(良性)	0 <sup>#</sup>	1	3	15 <sup>*</sup>

\* : Fisher 直接確率検定 (p<0.01)

# : Peto 検定 (p<0.0005)

### (3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (0、50、300 及び 1,800 ppm、平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 31 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与量(ppm)		50	300	1,800
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.64	35.4	236
	雌	7.91	48.3	297

各投与群における毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 32、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 33 に示されている。

1,800 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、300 ppm 以上投与群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 50 ppm (雄: 5.64 mg/kg 体重/日、雌: 7.91 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、48)

(肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生機序に関しては [14. (1)~(4)] を参照)

表 32 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡率増加</li> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ Mon 増加</li> <li>・ Eos 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡率増加</li> <li>・ Mon 増加</li> <li>・ Eos 減少</li> <li>・ 心臓絶対及び比重量増加</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・心臓及び副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・全身性アミロイドーシス</li> <li>・心房血栓</li> <li>・変異肝細胞巣（好塩基性、明細胞性及び好酸性）</li> <li>・肝ペリオーシス及び単細胞性壊死</li> <li>・肺胞組織球症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全身性アミロイドーシス</li> <li>・心房血栓</li> <li>・変異肝細胞巣（好塩基性、明細胞性及び好酸性）</li> <li>・肝リンパ系細胞浸潤及びペリオーシス</li> <li>・肺胞ヒアリン症及び肺胞組織球症</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝リンパ系細胞浸潤</li> <li>・肝色素沈着<sup>※</sup></li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC 減少</li> <li>・肝絶対<sup>§</sup>及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肝色素沈着<sup>※</sup></li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 300 ppm 投与群で統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

※ : 色素の性質は特定されなかった。

表 33 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	50	300	1,800	0	50	300	1,800
投与群 (ppm)	0	50	300	1,800	0	50	300	1,800
検査動物数	49	50	50	46	48	50	48	48
肝細胞腺腫	4 <sup>#</sup>	3	6	23 <sup>*</sup>	0 <sup>#</sup>	0	1	18 <sup>*</sup>
肝細胞癌	2 <sup>#</sup>	5	6	24 <sup>*</sup>	0 <sup>#</sup>	0	1	30 <sup>*</sup>

\* : Fisher 直接確率検定 (p<0.01)

# : Peto 検定 (p<0.0005)

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、25、100 及び 400 ppm : 平均検体摂取量は表 34 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 34 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		25	100	400	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.7	7.1	28.4
		雌	2.1	8.4	33.5
	F <sub>1</sub> 世代	雄	2.0	8.0	33.6
		雌	2.2	8.9	36.0

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、親動物では 100 ppm 以上投与群の雄で腎盂拡張、同投与群の雌で腎絶対及び比重量増加が認められ、児動物では 100 ppm 以上投与群の雄で脾絶対及び比重量減少、400 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物の雌雄で 25 ppm (P 雄 : 1.7 mg/kg 体重/日、P 雌 : 2.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 2.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 2.2 mg/kg



体重/日)、児動物の雄で 25 ppm (P 雄: 1.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 2.0 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (P 雌: 8.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 8.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、400 ppm 投与群で原始卵胞数減少及び平均出生児数減少並びに 100 ppm 投与群で平均着床数減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 25 ppm (P 雄: 1.7 mg/kg 体重/日、P 雌: 2.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 2.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 2.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、49)

表 35 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F <sub>1</sub>		親: F <sub>1</sub> 、児: F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝及び腎絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>腎好塩基性尿管</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制(投与 9 週~11 週及び妊娠期間)</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>腎移行上皮過形成及び腎盂鉍質沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>肝及び腎絶対及び比重量増加</li> <li>精巣絶対及び比重量減少</li> <li>腎盂結石、腎盂拡張、腎乳頭尿管拡張、移行上皮過形成、腎盂鉍質沈着及び腎乳頭鉍質沈着</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>腎絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>腎盂拡張、腎乳頭尿管拡張、移行上皮過形成及び腎乳頭鉍質沈着</li> <li>原始卵胞数減少</li> </ul>
	100 ppm 以上	腎盂拡張 <sup>§</sup>	腎絶対及び比重量増加	100 ppm 以下 毒性所見なし	平均着床数減少
	25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制(哺育 14 日以降)</li> <li>胸腺絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制(哺育 14 日以降)</li> <li>胸腺及び脾絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制(哺育 14 日以降)</li> <li>胸腺及び脾絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>平均出生児数減少</li> <li>体重増加抑制(哺育 14 日以降)</li> <li>胸腺及び脾絶対及び比重量減少</li> </ul>
	100 ppm 以上	脾絶対及び比重量減少	100 ppm 以下 毒性所見なし	100 ppm 以下 毒性所見なし	100 ppm 以下 毒性所見なし
	25 ppm	毒性所見なし			

<sup>§</sup>: 400 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

Wistar Hannover ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体: 0、40、120 及び 360 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%HPMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、母動物では 360 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児において 40 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められたので、無毒性量は母動物で 120 mg/kg 体重/日、胎児では 40 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、50)

表 36 発生毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
360 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制(妊娠 6~21 日)及び摂餌量減少(妊娠 6~21 日)	
120 mg/kg 体重/日	120 mg/kg 体重/日以下	
40 mg/kg 体重/日以上	毒性所見なし	・低体重 ・骨化遅延 (頭頂間骨等)

### (3) 発生毒性試験 (ラット) ②

Wistar Hannover ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体 : 0、10 及び 120 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%HPMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。本試験は、発生毒性試験 (ラット) ① [12. (2)] において胎児動物の無毒性量が判断できなかつたため、より低用量の投与群を含んで実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、母動物ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められず、胎児では 120 mg/kg 体重/日投与群で低体重 (雄) 及び骨化遅延 (頭頂間骨等) が認められたので、無毒性量は母動物では本試験の最高用量 120 mg/kg 体重/日、胎児では 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、51)

表 37 発生毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
120 mg/kg 体重/日	120 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・低体重 ・骨化遅延 (頭頂間骨等)
10 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

ラットを用いた発生毒性試験①及び② [12. (2) 及び(3)] は、同施設で同系統のラットを用いて実施された一連の試験であったことから、食品安全委員会は、これらを総合して評価することが適当であると判断し、ラットの発生毒性試験における無毒性量は、母動物で 120 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

#### (4) 発生毒性試験 (ウサギ)

ヒマラヤウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体: 0、30、90 及び 180 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%HPMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

180 mg/kg 体重/日投与群の 2 腹で複合奇形 (胸郭披裂、脊椎閉鎖不全、脳ヘルニアを伴う頭部奇形、肢欠損又は形成不全、眼瞼欠損、心室中隔欠損等) を有する胎児 2 匹が認められたが、これらの所見は本系統のウサギにしばしば認められる複合奇形であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、母動物では 180 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少 (妊娠 12~18 日、21~24 日) が、同投与群の胎児で低体重が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 90 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、52)

#### 1.3. 遺伝毒性試験

メタミホップ (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

試験結果は表 38 に示されているとおり、全て陰性であったことから、メタミホップに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、53~56)

表 38 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	①5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y 3.7.2c)	①7.8~500 µg/mL (+/-S9) (3 時間処理) ②10~80 µg/mL (-S9) (24 時間処理) 7.8~600 µg/mL (+S9) (3 時間処理)	陰性
	染色体異常試験 ヒト末梢血リンパ球	①40~120 µg/mL (-S9) 39.1~156 µg/mL (+S9) (3 時間処理、16 時間培養後標本作成) ②20~80 µg/mL (-S9) (19 時間処理後標本作成) 125~200 µg/mL (+S9) (3 時間処理、16 時間培養後標本作成)	陰性

<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄各 7 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、24 時間後に大腿 骨髄採取、2,000 mg/kg 体重投 与群は 48 時間後にも大腿骨髄 を採取)	陰性
----------------	------	-----------------------------	---	----

注) +/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

原体の光学異性体であるメタミホップの *S* 異性体の細菌を用いた復帰突然試験が実施された。

試験結果は表 39 に示されているとおり、陰性であった。(参照 2、57)

表 39 遺伝毒性試験概要 (*S* 異性体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

#### 1.4. その他の試験

##### (1) 肝ペルオキシゾームの増生に関する検討

マウスを用いた 18 か月間発がん性試験 [11. (3)] において、1,800 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が有意に増加したことから、肝発がんのメカニズム解析として、肝ペルオキシゾームの増生に関する検討が行われた。

##### ① 肝ペルオキシゾームの増生に及ぼす影響 (ラット)

SD ラット(一群雌 3 匹)を用いた 16 週間反復強制経口(原体:0 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒:1%CMC 水溶液)投与による肝ペルオキシゾーム増生に及ぼす影響が検討された。

各投与群の肝ペルオキシゾーム数は表 40 に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群において肝ペルオキシゾーム数の統計学的有意な増加が認められたことから、メタミホップは肝ペルオキシゾームの増生に影響を及ぼすと考えられた。(参照 2、58)

表 40 肝ペルオキシゾーム数

投与群 (mg/kg 体重/日)	0	500
ペルオキシゾーム数 <sup>a</sup> (平均値±標準偏差)	1.33±1.33	4.13±1.67*

<sup>a</sup>: 電子顕微鏡で最大 7 視野を観察した。

\*: t 検定 (p<0.01)

② 肝ペルオキシゾームのアシル CoA オキシダーゼ活性に及ぼす影響 (ラット)

SD ラット (一群雌 4~5 匹) を用いた 4、8 及び 13 週間反復強制経口 (原体: 0 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与による肝ペルオキシゾームアシル CoA オキシダーゼ活性に及ぼす影響が検討された。

いずれの投与期間においても、500 mg/kg 体重/日投与群では対照群と比較して統計学的有意な肝ペルオキシゾームアシル CoA 活性の上昇が認められたことから、メタミホップは肝ペルオキシゾームのアシル CoA オキシダーゼ活性を亢進すると考えられた。(参照 2、59)

③ 肝ペルオキシゾームの増生に及ぼす影響 (マウス)

ICR マウス (一群雌 3 匹) を用いた 2 週間反復強制経口 (原体: 0 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与による肝ペルオキシゾーム増生に及ぼす影響が検討された。

各投与群のマウスにおける肝ペルオキシゾーム数は表 41 に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群において肝ペルオキシゾーム数の統計学的有意な増加が認められたことから、メタミホップは肝ペルオキシゾームの増生に影響を及ぼすと考えられた。(参照 2、60)

表 41 マウスにおける肝ペルオキシゾーム数

投与群 (mg/kg 体重/日)	0	500
ペルオキシゾーム数 <sup>a</sup> (平均値±標準偏差)	0.40±0.51	6.60±3.02*

<sup>a</sup>: 電子顕微鏡で最大 6 視野を観察した。

\*: t 検定 (p<0.01)

(2) 肝細胞増殖性に関する検討 (マウス)

ICR マウス (一群雄 3 匹、雌 4 匹) を用いた 2 週間反復強制経口 (原体: 0、50 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与による肝細胞増殖性誘発作用が検討された。

検体投与 2 週間後、肝臓切片を作成し、BrdU 及び PCNA による免疫染色が行われた。

肝 BrdU 及び PCNA 陽性細胞数は表 42 に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌において、肝 BrdU 及び PCNA 陽性細胞数ともに、統計学的有意な増加が認められたことから、メタミホップは肝細胞増殖活性を誘発すると考えられた。(参照 2、61)

表 42 肝 BrdU 及び PCNA 陽性細胞数

投与群	0	50	500
-----	---	----	-----

(mg/kg体重日)						
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数	3	3	3	4	3	2
BrdU 陽性細胞数 <sup>a</sup>	2.11±1.84	3.61±2.66	0.78±0.88	9.46±5.55**	4.11±2.17**	7.25±8.14*
PCNA 陽性細胞数 <sup>b</sup>	1.77±1.41	2.03±2.19	1.30±1.47	6.35±4.24**	4.50±2.98**	9.30±5.60**

<sup>a</sup>: 光学顕微鏡で6視野を観察した。

<sup>b</sup>: 光学顕微鏡で10視野を観察した。

\*: t検定 (p<0.05)、 \*\*: t検定 (p<0.01)

以上の結果から、メタミホップはラット及びマウス肝臓のペルオキシゾームの増生を誘発し、肝細胞の増殖性を活性化することが示された。マウスを用いた18か月間発がん性試験 [11. (3)] における肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生は、実施された遺伝毒性試験の結果からは、直接的な遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、肝臓のペルオキシゾームの増生及び肝細胞の増殖性との関連性があると考えられた。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メタミホップ」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  で標識されたメタミホップのラットを用いた動物体内運命試験の結果、低用量単回経口及び静脈内投与試験で得られた  $\text{AUC}_{0-\infty}$  から少なくとも 75.6% と算出された。投与放射能の排泄は速やかで、投与 96 時間以内に 86.9~93.4% TAR が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。尿中に未変化のメタミホップは検出されず、代謝物 F、J、K、L、M、Q 及び R が認められた。糞中では未変化のメタミホップのほか代謝物 B、F、J、K、N、O、P、Q 及び R が認められた。

$^{14}\text{C}$  で標識されたメタミホップの植物体内運命試験の結果、主な成分として未変化のメタミホップが認められたほか、水稻の稲わらで代謝物 F、H 及び P、もみ殻で代謝物 F、H 及び P、玄米で代謝物 N が認められたが、いずれも 10% TRR 未満であった。

メタミホップ及び代謝物 H を分析対象化合物とした国内における作物残留試験の結果、メタミホップ及び代謝物 H の最大残留値は水稻（稲わら）の 0.428 mg/kg 及び 0.130 mg/kg であった。可食部（玄米）では、メタミホップは全て定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、メタミホップ投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血等）、肝臓（肝細胞肥大等）、腎臓（尿路上皮過形成、腎盂鉍質沈着等：ラット）及び甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大）に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌で卵巣顆粒膜細胞腫（良性）、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において、雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度がそれぞれ有意に増加したが、腫瘍の発生機序はいずれも遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、原始卵胞数、平均着床数及び平均出生児数減少が認められた。

各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質をメタミホップ（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 43 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 44 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.42 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0042 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、メタミホップの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験①の 120 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1.2 mg/kg 体重を急

性参照用量 (ARfD) と設定した。なお、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において MetHb 濃度の上昇が認められたが、ラットを用いた動物体内運命試験において血球への結合は投与 24 時間以降に生じていることから、食品安全委員会は単回投与により生ずる可能性はないと判断した。

ADI	0.0042 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.42 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	1.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験①
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6~20 日
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	120 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

<環境省、2010 年>

非食用 ADI	0.0042 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.42 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 62)



表 43 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	90日間亜急性毒性試験	0、20、100、500 ppm 雄：0、1.7、8.5、43.7 雌：0、2.0、9.6、46.1	雄：1.7 雌：2.0	雄：8.5 雌：9.6	雄：尿中タンパク及びケトン体増加等 雌：RBC、Hb及びHt減少
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、10、100、750 ppm 雄：0、0.42、4.18、34.6 雌：0、0.52、5.17、41.8	雄：0.42 雌：0.52	雄：4.18 雌：5.17	雌雄：腎盂鉍質沈着等  (雌：卵巣顆粒膜細胞腫(良性))
	2世代繁殖試験	0、25、100、400 ppm P雄：0、1.7、7.1、28.4 P雌：0、2.1、8.4、33.5 F <sub>1</sub> 雄：0、2.0、8.0、33.6 F <sub>1</sub> 雌：0、2.2、8.9、36.0	親動物 P雄：1.7 P雌：2.1 F <sub>1</sub> 雄：2.0 F <sub>1</sub> 雌：2.2	親動物 P雄：7.1 P雌：8.4 F <sub>1</sub> 雄：8.0 F <sub>1</sub> 雌：8.9	親動物 雄：腎盂拡張 雌：腎絶対及び比重量増加等
			児動物 P雄：1.7 P雌：8.4 F <sub>1</sub> 雄：2.0 F <sub>1</sub> 雌：8.9	児動物 P雄：7.1 P雌：33.5 F <sub>1</sub> 雄：8.0 F <sub>1</sub> 雌：36.0	児動物 雄：脾絶対及び比重量減少 雌：体重増加抑制等
	発生毒性試験①	0、40、120、360	母動物：120 胎児：—	母動物：360 胎児：40	母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少  胎児：低体重  (催奇形性は認められない)
発生毒性試験②	0、10、120	母動物：120 胎児：10	母動物：— 胎児：120	母動物：毒性所見なし  胎児：低体重(雄)  (催奇形性は認められない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
	発生毒性試験①と②の総合評価		母動物：120 胎児：10	母動物：360 胎児：40	(催奇形性は認められない)
マウス	90日間亜急性毒性試験	0、50、300、1,800 ppm 雄：0、7.4、45.0、273 雌：0、9.8、59.2、344	雄：7.4 雌：9.8	雄：45.0 雌：59.2	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	18か月発がん性試験	0、50、300、1,800 ppm 雄：0、5.64、35.4、236 雌：0、7.91、48.3、297	雄：5.64 雌：7.91	雄：35.4 雌：48.3	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等  (雌雄：肝細胞腺腫及び肝細胞癌)
ウサギ	発生毒性試験	0、30、90、180	母動物：90 胎児：90	母動物：180 胎児：180	母動物：摂餌量減少  胎児：低体重
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、5、30、160	雌雄：5	雌雄：30	雄：Ret 増加及び赤血球造血亢進 雌：甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び過形成等
	1年間慢性毒性試験	0、1、10、100	雌雄：10	雌雄：100	雌雄：び慢性肝細胞肥大等
ADI			NOAEL：0.42 SF：100 ADI：0.0042		
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

<sup>1)</sup>：備考欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 44 単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	2,000	雌雄：－  雄：立毛、歩行異常、円背位及び嗜眠(投 与 30 分後～投与 8 日後) 雌：立毛(投与 30 分後～投与 1 日後)
	急性神経毒性 試験	0、100、300、1,000	雌雄：300  雌雄：自発運動量減少
	発生毒性試験 ①	0、40、120、360	母動物：120  母動物：体重増加抑制(妊娠 6～21 日)及 び摂餌量減少(妊娠 6～21 日)
ARfD			NOAEL：120 SF：100 ARfD：1.2
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験①

ARfD：急性参照用量

<sup>1)</sup> 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：最小毒性量は設定できない。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	Met.5	(R)-2-[4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロプロピオンアニリド
C	メタミホップ -isomer	(R)-2-[3-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)-6-ヒドロキシフェニル]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド
D	OH-メタミホップ	(R)-2-[4-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド
E	Dechlorinated メタミホップ	(R)-2-[4-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド
F	HPFMPA	(R)-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド
G	HPFMPA isomer	2-(2,5-ジヒドロキシフェニル)-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド
H	HFMPA	2-ヒドロキシ-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド
I	HFMPA peroxide	2-ヒドロキシペルオキシ-2'-フルオロ-N-メチルプロピオンアニリド
J	Met.3	2'-フルオロ-4'-ヒドロキシアセトアニリド
K	Met.1	4-(アセチルアミノ)-3-フルオロフェニル=水素=スルファート
L	Met.4	4-(アセチルアミノ)-3-フルオロフェノキシグルクロニド
M	Met.2	4-アミノ-3-フルオロフェニル=水素=スルファート
N	FPA	(R)-2-[4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノキシ]プロピオン酸
O	6-CBOP	4-(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イルオキシ)フェノール
P	6-CBO	6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン
Q	Met.7	2-(アセチルアミノ)-3-[(6-クロロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)チオ]プロピオン酸
R	Met.6	6-クロロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-4-イル=水素=スルファート
S	-	2-フルオロアニリン

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Baso	好塩基球数
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
Ca	カルシウム
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
DT <sub>50</sub>	推定半減期
Eos	好酸球数
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP) ]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HDW	ヘモグロビン濃度分布幅
HPLC	高速液体クロマトグラフ
HPMC	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
K	カリウム
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LUC	大型非染色球数
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MetHb	メトヘモグロビン量

略称	名称
Mon	単球数
Neu	好中球数
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
PTT	部分トロンボプラスチン時間
RBC	赤血球数
RDW	赤血球分布幅
Ret	網状赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフ
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					メタミホップ			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 平成18年度	1	135 GR	3	29*	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	40*	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	47*	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
	1		3	30*	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	40*	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	50	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
水稲 (稲わら) 平成18年度	1	135 GR	3	29*	0.41	0.40	0.388	0.376
			3	40*	0.30	0.29	0.544	0.542
			3	47*	0.09	0.09	0.128	0.122
	1		3	30*	0.13	0.12	0.458	0.448
			3	40*	0.06	0.06	0.147	0.142
			3	50	<0.04	<0.04	0.006	0.006
水稲 (玄米) 平成18年度	1	135 GR + 99EC×2	3	29*	0.029	0.028	0.029	0.029
			3	40*	0.022	0.021	0.017	0.016
			3	47*	<0.005	<0.005	0.002	0.002
	1		3	30*	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	40*	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			3	50	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
水稲 (稲わら) 平成18年度	1	135 GR + 99EC×2	3	29*	2.28	2.24	2.39	2.34
			3	40*	1.13	1.10	0.968	0.960
			3	47*	0.63	0.60	0.741	0.736
	1		3	30*	0.98	0.96	1.33	1.32
			3	40*	0.62	0.60	0.459	0.448
			3	50	0.17	0.16	0.428	0.417

注) ・ ai : 有効成分量 GR : 粒剤 (有効成分 0.9%) EC : 乳剤 (有効成分 3.3%)  
 ・ データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した (メタミホップ換算値)。  
 ・ 農薬の使用量、希釈倍数及び使用時期が申請された使用方法と異なる場合、該当箇所に\*を付した。

<代謝物 H>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					代謝物 H			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 平成 18 年度	1	135 GR	3	29*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
			3	40*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
			3	47*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
	1		3	30*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
			3	40*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
			3	50	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
水稻 (稲わら) 平成 18 年度	1	135 GR	3	29*	<0.09	<0.09	0.074	0.073
			3	40*	<0.09	<0.09	0.103	0.102
			3	47*	<0.09	<0.09	0.081	0.078
	1		3	30*	<0.09	<0.09	0.058	0.057
			3	40*	<0.09	<0.09	0.056	0.056
			3	50	<0.09	<0.09	0.036	0.035
水稻 (玄米) 平成 18 年度	1	135 GR + 99EC×2	3	29*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
			3	40*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
			3	47*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
	1		3	30*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
			3	40*	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
			3	50	<0.012	<0.012	<0.005	<0.005
水稻 (稲わら) 平成 18 年度	1	135 GR + 99EC×2	3	29*	0.27	0.26	0.320	0.316
			3	40*	0.20	0.19	0.184	0.182
			3	47*	0.18	0.17	0.121	0.120
	1		3	30*	0.18	0.17	0.273	0.271
			3	40*	0.13	0.13	0.148	0.147
			3	50	<0.09	<0.09	0.130	0.130

注) ・ ai : 有効成分量 GR : 粒剤 (有効成分 0.9%) EC : 乳剤 (有効成分 3.3%)  
 ・ データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した (メタミホップ換算値)。  
 ・ 農薬の使用量、希釈倍数及び使用時期が申請された使用方法と異なる場合、該当箇所に\*を付した。



<参照>

1. 食品健康影響評価について（平成 27 年 2 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0213 第 3 号）
2. 農薬抄録 メタミホップ（除草剤）（2012 年）：住商アグロインターナショナル株式会社、科研製薬株式会社、一部公表
3.  $^{14}\text{C}$ -METAMIFOP : Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion after Single Oral, Single Intravenous and Repeated Oral Administration to the Rats (GLP 対応) : RCC Ltd、2006 年、未公表
4.  $^{14}\text{C}$ -METAMIFOP : Plant Metabolism in Rice (GLP 対応) : RCC Ltd、2006 年、未公表
5. Metamifop: Metabolism of [ $^{14}\text{C}$ ]Metamifop in Rice (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd.、2014 年、未公表
6. Paddy Soil Metabolism of  $^{14}\text{C}$ -METAMIFOP under Laboratory Conditions (GLP 対応) : RCC Ltd、2006 年、未公表
7.  $^{14}\text{C}$ -METAMIFOP: Degradation and Metabolism in One Soil Incubated under Aerobic Conditions (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd.、2008 年、未公表
8. Adsorption/Desorption of  $^{14}\text{C}$ -METAMIFOP on Soils (GLP 対応) : RCC Ltd、2004 年、未公表
9.  $^{14}\text{C}$ -METAMIFOP : Hydrolysis at Three Different pH Values (GLP 対応) : RCC Ltd、2006 年、未公表
10. Aqueous Photolysis of  $^{14}\text{C}$ -METAMIFOP and Determination of the Quantum Yield (GLP 対応) : RCC Ltd、2006 年、未公表
11. 土壌残留分析結果報告書（水田状態の容器内試験）：株式会社化学分析コンサルタント、2007 年、未公表
12. 土壌残留分析結果報告書（水田状態のほ場試験）：株式会社化学分析コンサルタント、2007 年、未公表
13. 作物残留分析結果報告書 メタミホップ 0.9%粒剤（玄米）：一般財団法人残留農薬研究所、2006 年、未公表
14. 作物残留分析結果報告書 メタミホップ 0.9%粒剤（稲わら）：一般財団法人残留農薬研究所、2006 年、未公表
15. 作物残留分析結果報告書 メタミホップ 0.9%粒剤（玄米）：株式会社化学分析コンサルタント、2007 年、未公表
16. 作物残留分析結果報告書 メタミホップ 0.9%粒剤（稲わら）：株式会社化学分析コンサルタント、2007 年、未公表
17. 作物残留分析結果報告書 メタミホップ 0.9%粒剤、3.3%乳剤（玄米）：一般財団法人残留農薬研究所、2006 年、未公表
18. 作物残留分析結果報告書 メタミホップ 0.9%粒剤、3.3%乳剤（稲わら）：一般財団法人残留農薬研究所、2006 年、未公表

19. 作物残留分析結果報告書 メタミホップ 0.9%粒剤、3.3%乳剤（玄米）：株式会社化学分析コンサルタント、2007年、未公表
20. 作物残留分析結果報告書 メタミホップ 0.9%粒剤、3.3%乳剤（稲わら）：株式会社化学分析コンサルタント、2007年、未公表
21. 作物残留分析結果報告書（代謝物）メタミホップ 0.9%粒剤（玄米）：一般財団法人残留農薬研究所、2006年、未公表
22. 作物残留分析結果報告書（代謝物）メタミホップ 0.9%粒剤（稲わら）：一般財団法人残留農薬研究所、2006年、未公表
23. 作物残留分析結果報告書（代謝物）メタミホップ 0.9%粒剤（玄米）：株式会社化学分析コンサルタント、2007年、未公表
24. 作物残留分析結果報告書（代謝物）メタミホップ 0.9%粒剤（稲わら）：株式会社化学分析コンサルタント、2007年、未公表
25. 作物残留分析結果報告書（代謝物）メタミホップ 0.9%粒剤、3.3%乳剤（玄米）：一般財団法人残留農薬研究所、2006年、未公表
26. 作物残留分析結果報告書（代謝物）メタミホップ 0.9%粒剤、3.3%乳剤（稲わら）：一般財団法人残留農薬研究所、2006年、未公表
27. 作物残留分析結果報告書（代謝物）メタミホップ 0.9%粒剤、3.3%乳剤（玄米）：株式会社化学分析コンサルタント、2007年、未公表
28. 作物残留分析結果報告書（代謝物）メタミホップ 0.9%粒剤、3.3%乳剤（稲わら）：株式会社化学分析コンサルタント、2007年、未公表
29. Metamifop Technical : Modified Irwin Screen Test in the Rat (GLP 対応) : RCC Ltd、2006年、未公表
30. Metamifop Technical : Effect on the Cardiovascular and Respiratory Systems in the Anaesthetized Rat (GLP 対応) : RCC Ltd、2006年、未公表
31. METAMIFOP: Acute Oral Toxicity to the Rat(Acute toxic class method) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002年、未公表
32. METAMIFOP: Acute Dermal Toxicity to the Rat (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002年、未公表
33. METAMIFOP Technical Grade: Acute(Four-hour) Inhalation Study in Rats (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
34. (S)-Metamifop のラットを用いる急性経口投与毒性試験（毒性等級法）（GLP 対応）：Biototech Co., Ltd.、2009年、未公表
35. METAMIFOP Technical: Acute Oral Neurotoxicity(Gavage) Study in Rats (GLP 対応) : RCC Ltd.、2005年、未公表
36. METAMIFOP: Skin Irritation to the Rabbit (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002年、未公表
37. METAMIFOP: Eye Irritation to the Rabbit (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003年、未公表

38. METAMIFOP: Skin Sensitization to the Guinea-Pig (Magnusson & Kligman Method) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd., 2003 年、未公表
39. METAMIFOP(ISO): Preliminary Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 4 Weeks (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd., 2003 年、未公表
40. METAMIFOP(ISO): Preliminary Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 4 Weeks (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd., 2003 年、未公表
41. METAMIFOP : 4-Week Oral (Gapsule) Toxicity Study in the Dog (GLP 対応) : RCC Ltd., 2005 年、未公表
42. METAMIFOP(ISO): Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd., 2003 年、未公表
43. METAMIFOP(ISO): Preliminary Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 13 Weeks (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd., 2003 年、未公表
44. METAMIFOP : 13-Week Oral (Gapsule) Toxicity Study in the Dog (GLP 対応) : RCC Ltd., 2005 年、未公表
45. METAMIFOP Technical: 28-Day Dermal Toxicity (Semi-Occlusive) Study in the Wistar Rat (GLP 対応) : RCC Ltd., 2005 年、未公表
46. METAMIFOP : 52-Week Oral (Gapsule) Toxicity Study in the Dog (GLP 対応) : RCC Ltd., 2006 年、未公表
47. METAMIFOP : 104-Week Combined Chronic and Oncogenicity (Feeding) Study in the Rat (GLP 対応) : RCC Ltd., 2006 年、未公表
48. METAMIFOP : 78-Week Oncogenicity (Feeding) Study in the CD-1 Mouse (GLP 対応) : RCC Ltd., 2006 年、未公表
49. METAMIFOP : Two-Generation Toxicity Study in the Han Wistar Rat (GLP 対応) : RCC Ltd., 2006 年、未公表
50. METAMIFOP : Prenatal Developmental Toxicity Study in the Han Wistar Rat (GLP 対応) : RCC Ltd., 2004 年、未公表
51. METAMIFOP : Supplementary Prenatal Developmental Toxicity Study in the Han Wistar Rat (GLP 対応) : RCC Ltd., 2006 年、未公表
52. METAMIFOP : Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit (GLP 対応) : RCC Ltd., 2006 年、未公表
53. METAMIFOP : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd., 2002 年、未公表
54. METAMIFOP : Mammalian Cell Mutation Assay (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd., 2003 年、未公表

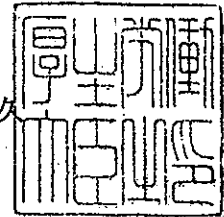
55. METAMIFOP : *In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd., 2003 年、未公表
56. METAMIFOP : Mouse Micronucleus Test (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd., 2003 年、未公表
57. (S)-Metamifop の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd., 2009 年、未公表
58. Histological Examination on Rat Liver after Subacute Exposure to Metamifop by Gavage -TEM(Transmission Electron Microscopy) Test- (非 GLP 対応) : Dongbu Advanced Research Institute, 2007 年、未公表
59. Effect of Metamifop on Peroxisomal Acyl-CoA Oxidase Activity in Rat Liver (非 GLP 対応) : Dongbu Advanced Research Institute, 2007 年、未公表
60. Histological Examination on ICR Mouse Liver after Subacute Exposure to Metamifop by Gavage -TEM(Transmission Electron Microscopy) Test- (非 GLP 対応) : Dongbu Advanced Research Institute, 2007 年、未公表
61. Evaluation of Cell Proliferation in Mice Tissue with BrdU and PCNA Immunohistochemistry (非 GLP 対応) : Dongbu Advanced Research Institute, 2007 年、未公表
62. 平成 22 年 11 月 19 日 中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会 (第 23 回) 資料 : 水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料 メタミホップ

天

厚生労働省発生食 1221 第 2 号  
平成 28 年 12 月 21 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる規格基準の設定について

2, 4, 5-T 試験法  
ダミノジット試験法  
マラカイトグリーン試験法

平成 29 年 2 月 6 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 12 月 21 日付け厚生労働省発生食 1221 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づく 2，4，5-T 試験法に係る規格基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

## 2, 4, 5-T 試験法

2, 4, 5-Tは、ポジティブリスト制度導入時に、食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として新たに定められた。

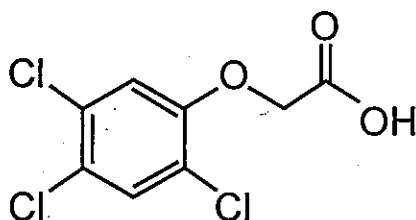
従来、不検出基準を含む農薬等については、試験法の検出限界により規制が行われることから、規格基準の改正と同時に試験法を告示し、併せてその検出限界が別途通知されているところである。当該成分の試験法については、厚生省告示第370号において示されているが、この試験法は畜水産物について、その試験法の性能が評価されたものではなかった。

そのため、開発が進められてきたところ、今般、その開発が終了したため、同試験法について審議するものである。

### 1. 概要

#### (1) 分析対象の化合物

2, 4, 5-T



#### (2) 分析対象食品

農産物

畜水産物

#### (3) 試験法の概要

2, 4, 5-Tを試料から塩酸酸性下アセトンで抽出し、酢酸エチル及び*n*-ヘキサンの混液に転溶する。脂質等が多い試料についてはアセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂する。加水分解した後、オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラム及びグラファイトカーボン/エチレンジアミン-*N*-プロピルシリル化シリカゲル積層ミニカラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計で定量及び確認する方法である。

#### (4) 検出限界 0.01 mg/kg

### 2. 真度及び精度の評価

以下の食品を対象として添加回収試験（添加濃度 0.01 ppm）を行い、真度及び併行精

度の確認を実施した。

農産物：玄米、大豆、らっかせい、ほうれんそう、キャベツ、ばれいしょ、オレンジ、りんご、茶及びコーヒー豆

畜水産物：牛の筋肉、牛の脂肪、牛の肝臓、鶏の筋肉、鶏卵、牛乳、はちみつ、うなぎ、さけ及びしじみ

表 検討結果の真度及び併行精度（試行数5で実施）

	対象食品	検討結果	目標値
真度	農産物	80～112%	70～120%
	畜水産物	79～107%	
併行精度	農産物	3～13%	25%未満
	畜水産物	0.4～13%	

### 3. 答申案

別紙のとおり。



(参考) これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示  
平成28年 9月16日 残留農薬等公示分析法検討会で検討  
平成28年12月20日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに告示試験法改定に係る食品健康影響評価について照会  
平成28年12月20日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに回答について通知  
平成28年12月21日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成28年12月27日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- |        |                             |
|--------|-----------------------------|
| 穉山 浩   | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長            |
| 石井 里枝  | 埼玉県衛生研究所化学検査室長              |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長     |
| 尾崎 博   | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授   |
| 斉藤 貢一  | 星薬科大学薬品分析化学教室教授             |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授   |
| 佐藤 清   | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問           |
| 佐野 元彦  | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授           |
| 永山 敏廣  | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了   | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長         |
| 二村 睦子  | 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長   |
| 宮井 俊一  | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問          |
| 由田 克士  | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授     |
| 吉成 浩一  | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授        |
| 鰐淵 英機  | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授       |

(○：部会長)

答申(案)

## 2, 4, 5-T 試験法

### 1. 装置

液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計を用いる。

### 2. 試薬・試液

次に示すもの以外は、第2 添加物の部C 試薬・試液等の項に示すものを用いる。

アセトニトリル 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

アセトン 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

エーテル ジエチルエーテル。当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラム (1,000mg) 内径 12~13mm のポリエチレン製のカラム管に、オクタデシルシリル化シリカゲル 1,000mg を充填したもの又はこれと同等の分離特性を有するものを用いる。

グラファイトカーボン/エチレンジアミン-N-プロピルシリル化シリカゲル積層ミニカラム (500mg /500mg) 内径約 12~13mm のポリエチレン製のカラム管に、上層にグラファイトカーボンを、下層にエチレンジアミン-N-プロピルシリル化シリカゲル各 500mg 充填したもの又はこれと同等の分離特性を有するものを用いる。

酢酸エチル 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

トルエン 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

n-ヘキサン 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

水 蒸留水、精製水、純水等の化学分析に適したものを用いる。当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含む場合には、n-ヘキサン等の溶媒で洗浄したものを用いる。

無水硫酸ナトリウム 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

メタノール 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

### 3. 標準品

2, 4, 5-T 標準品 本品は 2, 4, 5-T 98%以上を含む。

### 4. 試験溶液の調製

#### a 抽出法

#### ① 穀類、豆類及び種実類の場合

試料 10.0g に水 20ml を加え、30 分間放置する。これに 4 mol/l 塩酸 5ml 及びアセトン 100ml を加え、細切均一化した後、吸引ろ過する。ろ紙上の残留物にアセトン 50ml を加えて細切均一化した後、上記と同様にろ過する。得られたろ液を合わせ、アセトンで正確に 200ml とする。

この溶液から正確に 10ml を採り、10w/v% 塩化ナトリウム溶液 100ml を加え、酢酸エチル及

びn-ヘキサン(1:1)混液100ml及び50mlで2回振とう抽出する。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、無水硫酸ナトリウムをろ別した後、ろ液を40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。

この残留物にn-ヘキサン30mlを加え、アセトニトリル及び水(99:1)混液30mlずつで3回振とう抽出する。抽出液を合わせ、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。

## ② 果実及び野菜の場合

試料20.0gに4mol/l塩酸5ml及びアセトン100mlを加え、細切均一化した後、吸引ろ過する。ろ紙上の残留物にアセトン50mlを加えて細切均一化した後、上記と同様にろ過する。得られたろ液を合わせ、アセトンで正確に200mlとする。

この溶液から正確に5mlを分取し、10w/v%塩化ナトリウム溶液100mlを加え、酢酸エチル及びn-ヘキサン(1:1)混液100ml及び50mlで2回振とう抽出する。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、無水硫酸ナトリウムをろ別した後、ろ液を40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。

## ③ 茶及びホップの場合

試料5.00gに水20mlを加え、30分間放置する。これに4mol/l塩酸5ml及びアセトン100mlを加え、細切均一化した後、吸引ろ過する。ろ紙上の残留物にアセトン50mlを加えて細切均一化した後、上記と同様にろ過する。得られたろ液を合わせ、アセトンで正確に200mlとする。

この溶液から正確に10mlを採り、10w/v%塩化ナトリウム溶液100mlを加え、酢酸エチル及びn-ヘキサン(1:1)混液100ml及び50mlで2回振とう抽出する。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、無水硫酸ナトリウムをろ別した後、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。

この残留物にn-ヘキサン30mlを加え、アセトニトリル及び水(99:1)混液30mlずつで3回振とう抽出する。抽出液を合わせ、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。

## ④ 筋肉、肝臓、腎臓、乳及び卵並びに魚介類の場合

試料10.0gに4mol/l塩酸5ml及びアセトン100mlを加え、細切均一化した後、吸引ろ過する。ろ紙上の残留物にアセトン50mlを加えて細切均一化した後、上記と同様にろ過する。得られたろ液を合わせ、アセトンで正確に200mlとする。

この溶液から正確に10mlを採り、10w/v%塩化ナトリウム溶液100mlを加え、酢酸エチル及びn-ヘキサン(1:1)混液100ml及び50mlで2回振とう抽出する。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、無水硫酸ナトリウムをろ別した後、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。

この残留物にn-ヘキサン30mlを加え、アセトニトリル及び水(99:1)混液30mlずつで3回振とう抽出する。抽出液を合わせ、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。

## ⑤ 脂肪の場合

試料5.00gに4mol/l塩酸5ml及びアセトン100mlを加え、細切均一化した後、吸引ろ過する。ろ紙上の残留物にアセトン50mlを加えて細切均一化した後、上記と同様にろ過する。得られたろ液を合わせ、アセトンで正確に200mlとする。

この溶液から正確に20mlを採り、10w/v%塩化ナトリウム溶液100mlを加え、酢酸エチル及

びn-ヘキサン(1:1)混液100ml及び50mlで2回振とう抽出する。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、無水硫酸ナトリウムをろ別した後、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。

この残留物にn-ヘキサン30mlを加え、アセトニトリル及び水(99:1)混液30mlずつで3回振とう抽出する。抽出液を合わせ、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。

⑥ はちみつの場合

試料10.0gに水20mlを加えて溶かす。これに4mol/l塩酸5ml及びアセトン100mlを加え、細切均一化した後、吸引ろ過する。ろ紙上の残留物にアセトン50mlを加えて細切均一化した後、上記と同様にろ過する。得られたろ液を合わせ、アセトンで正確に200mlとする。

この溶液から正確に10mlを採り、10w/v%塩化ナトリウム溶液100mlを加え、酢酸エチル及びn-ヘキサン(1:1)混液100ml及び50mlで2回振とう抽出する。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、無水硫酸ナトリウムをろ別した後、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。

b 加水分解

a 抽出法で得られた残留物にメタノール2mlを加えて溶かし、1.5mol/l水酸化ナトリウム溶液1mlを加える。これに還流冷却器を取り付けて、80℃の水浴中で30分間加熱した後、放冷する。これに、1.5mol/l塩酸を加えてpH7.5~8.0に調整し、0.1w/v%炭酸水素ナトリウム溶液16mlを加える。

c 精製法

① オクタデシルシリル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー

オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラム(1,000mg)にメタノール及び水各10mlを順次注入し、各流出液は捨てる。このカラムにb 加水分解で得られた溶液を注入し、流出液は捨てる。次いで、0.1w/v%炭酸水素ナトリウム溶液及びメタノール(1:1)混液20mlを注入し、溶出液に4mol/l塩酸5mlを加えてpH1以下に調整する。これに10w/v%塩化ナトリウム溶液100mlを加え、エーテル50mlずつで2回振とう抽出する。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、無水硫酸ナトリウムをろ別した後、ろ液を40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物にアセトニトリル及びトルエン(3:1)混液3mlを加えて溶かす。

② グラファイトカーボン/エチレンジアミン-N-プロピルシリル化シリカゲル積層カラムクロマトグラフィー

グラファイトカーボン/エチレンジアミン-N-プロピルシリル化シリカゲル積層ミニカラム(500mg/500mg)にアセトニトリル及びトルエン(3:1)混液10mlを注入し、流出液は捨てる。このカラムに①で得られた溶液を注入した後、さらにアセトニトリル及びトルエン(3:1)混液7mlを注入し、流出液は捨てる。次いで、アセトニトリル、ギ酸及びトルエン(75:1:25)混液30mlを注入し、溶出液を40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物をメタノールに溶解し、抹茶及びホップ以外の場合は正確に1ml、抹茶及びホップの場合は正確に0.5mlとしたものを試験溶液とする。

## 5. 操作法

### a 検量線の作成

2, 4, 5-T標準品のメタノール溶液を数点調製し、それぞれ液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計に注入し、ピーク高法又はピーク面積法で検量線を作成する。なお、本法に従って試験溶液を調製した場合、試料中 0.01mg/kg に相当する試験溶液中の濃度は 0.005mg/l である。

### b 定量試験

試験溶液を液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計に注入し、a の検量線で 2, 4, 5-T の含量を求める。

### c 確認試験

液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計により確認する。

### d 測定条件

(例)

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル 内径 2.1mm、長さ 150mm、粒子径 3 μm

カラム温度：40℃

移動相：5 mmol/l 酢酸アンモニウム溶液及び 5 mmol/l 酢酸アンモニウム・メタノール溶液（7 : 3）から（1 : 9）までの濃度勾配を 20 分間で行う。

イオン化モード：エレクトロスプレーイオン化法 ネガティブイオンモード

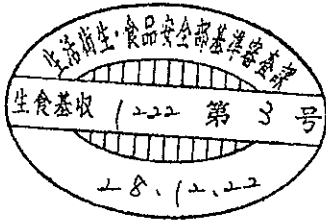
主なイオン：

プリカーサーイオン 253、プロダクトイオン 195

プリカーサーイオン 255、プロダクトイオン 197

注入量：5 μl

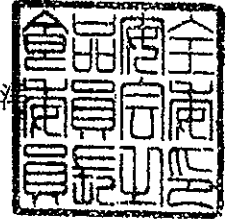
保持時間の目安：12 分



府食第740号  
平成28年12月20日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



食品安全基本法第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行う  
ことが明らかに必要でないときについて（回答）

平成28年12月13日付け厚生労働省発生食1213第11号により貴省から当委員会に対し照会された事項について、下記のとおり回答いたします。

#### 記

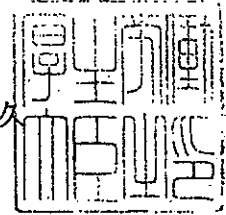
以下の事項については、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、厚生労働大臣が当委員会に意見を求めるに当たって、同法第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときに該当すると認められる。

1. 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき定められた、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号。以下「規格基準告示」という。）第1 食品の部A 食品一般の成分規格の5の（3）に示す「2,4,5-T試験法」を改定すること。
2. 規格基準告示第1 食品の部A 食品一般の成分規格の5の（12）に示す「ダミノジッド試験法」を改定すること。
3. 規格基準告示第1 食品の部A 食品一般の成分規格の5の（16）に示す「マラカイトグリーン試験法」を改定すること。

厚生労働省発生食 0131 第 2 号  
平成 29 年 1 月 31 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる規格基準の設定について

酢酸メレンゲステロール試験法  
ジエチルスチルベストロール試験法

平成 29 年 3 月 8 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 29 年 1 月 31 日付け厚生労働省発生食 0131 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づく酢酸メレンゲステロール試験法に係る規格基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



## 酢酸メレンゲステロール試験法

酢酸メレンゲステロールについて、食品安全委員会が食品健康影響評価を行い、一日摂取許容量として0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日を設定した。

この評価結果を踏まえ、平成29年2月1日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会において、ポジティブリスト制度導入時に設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを行い、海外で使用が認められている牛の食用組織に新たな基準値を設定するとともに、一部の食品（豚の食用組織等）について「食品に含有されるものであってはならない」（以下「不検出基準」という。）とすることとされた。

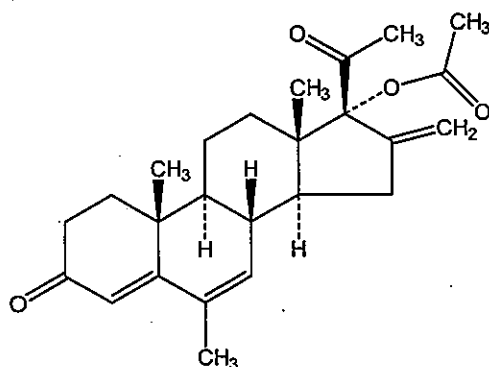
従来、不検出基準を含む動物用医薬品等については、試験法の検出限界により規制が行われることから、規格基準の改正と同時に試験法を告示し、併せてその検出限界が別途通知されているところである。

そのため、酢酸メレンゲステロールの試験法について開発が進められてきたところ、今般、その開発が終了したため、同試験法について審議するものである。

### 1. 概要

#### (1) 分析対象の化合物

酢酸メレンゲステロール



#### (2) 分析対象食品

牛の筋肉、牛の脂肪、牛の肝臓、牛の腎臓、豚の筋肉

#### (3) 試験法の概要

酢酸メレンゲステロールを試料から酢酸酸性下、*n*-ヘキサン及び無水硫酸ナトリウム存在下で、アセトニトリルで抽出する。オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計で定量及び確認する方法である。

#### (4) 検出限界 0.0005 mg/kg

## 2. 真度及び精度等の評価

以下の食品を対象として添加回収試験（添加濃度 0.0005～0.02 ppm）を行い、真度及び併行精度の確認を実施した。

牛の筋肉、牛の脂肪、牛の肝臓、牛の腎臓、豚の筋肉

表 検討結果の真度及び併行精度（試行数5で実施）

食品	残留基準 (ppm)	添加濃度 (ppm)	真度 <sup>注1)</sup> (%)	併行精度 (RSD%)	併行精度の 目標値 (RSD%)
牛の筋肉 <sup>注2)</sup>	0.001	0.001	100	6	30>
		0.0005	95	4	
牛の脂肪	0.02	0.02	97	0.5	15>
牛の肝臓	0.01	0.01	84	4	25>
牛の腎臓	0.002	0.002	82	4	25>
豚の筋肉	不検出	0.0005	94	2	30>

注1) 真度の目標値は、全ての濃度において70～120%。

注2) 牛の筋肉での添加濃度0.0005 ppmでの検討は、試行数10で実施。

## 3. 答申案

別紙のとおり。

(参考) これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示  
平成19年 1月12日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成28年度 試験法開発・残留農薬等公示分析法検討会で随時検討  
平成29年 1月31日 食品安全委員会から委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成29年 1月31日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成29年 2月 1日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会  
平成29年 2月14日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長  
石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長  
井之上 浩一 立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授  
折戸 謙介 麻布大学獣医生理学教授  
魏 民 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授  
佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授  
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問  
佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授  
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授  
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長  
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長  
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問  
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授  
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

## 酢酸メレンゲステロール試験法

## 1. 装置

液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計を用いる。

## 2. 試薬・試液

次に示すもの以外は、第2 添加物の部C 試薬・試液等の項に示すものを用いる。

アセトニトリル 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

n-ヘキサン 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

水 蒸留水、精製水、純水等の化学分析に適したものを用いる。当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含む場合には、n-ヘキサン等の溶媒で洗浄したものを用いる。

無水硫酸ナトリウム 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

メタノール 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

## 3. 標準品

酢酸メレンゲステロール標準品 本品は酢酸メレンゲステロール98%以上を含む。

## 4. 試験溶液の調製

## a 抽出法

## ① 筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓の場合

試料 10.0 g を量り採る。これにn-ヘキサン飽和アセトニトリル 50ml、n-ヘキサン 50ml 及び酢酸 1ml を加えて1分間細切均一化した後、無水硫酸ナトリウム 20 g を加えて2分間細切均一化する。毎分 3,000 回転で5分間遠心分離した後、n-ヘキサン層を捨て、アセトニトリル層を採る。残留物にアセトニトリル 50ml を加えて2分間細切均一化した後、上記と同様に遠心分離する。アセトニトリル層を採り、先のアセトニトリル層と合わせ、アセトニトリルで正確に 100ml とする。この溶液から正確に 5 ml を採り、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物に 0.1vol%ギ酸及びメタノール (1 : 4) 混液 1 ml を加えて溶かす。

## ② ①に掲げる食品以外の場合

①の場合に準じて抽出を行う。

## b 精製法

オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラム (1,000mg) にメタノール 5 ml、0.1vol%ギ酸及びメタノール (1 : 4) 混液 5 ml を順次注入し、流出液は捨てる。このカラムに、a 抽出法で得られた溶液を注入した後、更に 0.1vol%ギ酸及びメタノール (1 : 4) 混液 15ml を注入する。全溶出液を採り、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物をアセトニトリル及び 0.1vol%ギ酸 (1 : 3) 混液に溶かし、正確に 1 ml としたものを試験溶液とする。

## 5. 操作法

### a 検量線の作成

酢酸メレンゲステロール標準品のアセトニトリル及び0.1vol%ギ酸(1:3)混液の溶液を数点調製し、それぞれ液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計に注入し、ピーク高法又はピーク面積法で検量線を作成する。なお、本法に従って試験溶液を調製した場合、試料中0.0005mg/kgに相当する試験溶液中の濃度は0.00025mg/lである。

### b 定量試験

試験溶液を液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計に注入し、a 検量線の作成により酢酸メレンゲステロールの定量を行う。

### c 確認試験

液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計により確認する。

### d 測定条件

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル 内径3mm、長さ150mm、粒子径3 $\mu$ m

カラム温度：40℃に保持する。

移動相：0.1vol%ギ酸及び0.1vol%ギ酸・アセトニトリル溶液の混液(1:3)から(1:9)までの濃度勾配を5分間で行い、(1:99)で5分間保持する。

イオン化モード：エレクトロスプレーイオン化法 ポジティブイオンモード

主なイオン(m/z)：プリカーサーイオン397、プロダクトイオン337、279

注入量：5 $\mu$ l

保持時間の目安：4分



府食第91号  
平成29年2月22日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



食品安全基本法第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行う  
ことが明らかに必要でないときについて（回答）

平成28年2月13日付け厚生労働省発生食0213第5号により貴省から当  
委員会に対し照会された事項について、下記のとおり回答いたします。

#### 記

以下の事項については、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24  
条第1項第1号の規定に基づき、厚生労働大臣が当委員会に意見を求めるに当  
たって、同法第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行うことが明らかに  
必要でないときに該当すると認められる。

1. 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき定  
められた、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号。以下  
「規格基準告示」という。）第1 食品の部A 食品一般の成分規格の5の(10)  
に示す「ジエチルスチルベストロール試験法」を改定すること。

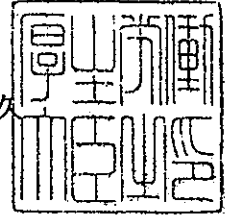
2. 規格基準告示第1 食品の部A 食品一般の成分規格の6に新たな試験  
法として「酢酸メレンゲステロール試験法」を追加すること。



厚生労働省発生食 1221 第 2 号  
平成 28 年 12 月 21 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる規格基準の設定について

- ・2, 4, 5-T 試験法
- ダミノジット試験法
- マラカイトグリーン試験法

平成 29 年 2 月 6 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 12 月 21 日付け厚生労働省発生食 1221 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくダミノジッド試験法に係る規格基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



## ダミノジッド試験法

ダミノジッドは、ポジティブリスト制導入時に、食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として新たに定められた。

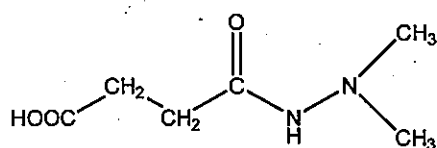
従来、不検出基準を含む農薬等については、試験法の検出限界により規制が行われることから、規格基準の改正と同時に試験法を告示し、併せてその検出限界が別途通知されているところである。当該成分の試験法については、厚生省告示第370号において示されているが、この試験法は畜水産物について、その試験法の性能が評価されたものではなかった。

そのため、開発が進められてきたところ、今般、その開発が終了したため、同試験法について審議するものである。

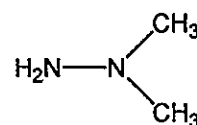
### 1. 概要

#### (1) 分析対象の化合物

ダミノジッド及び1,1-ジメチルヒドラジン



ダミノジッド



1,1-ジメチルヒドラジン

#### (2) 分析対象食品

農産物

畜水産物

#### (3) 試験法の概要

ダミノジッド及び1,1-ジメチルヒドラジンを試料から農産物は水で、畜水産物は*n*-ヘキサン存在下水で抽出した後、ダミノジッドを塩基性条件下で加水分解して1,1-ジメチルヒドラジンに変換した後、水蒸気蒸留により1,1-ジメチルヒドラジンを捕集する。次いで*o*-ニトロベンズアルデヒドで誘導体化して*o*-ニトロジメチルヒドラジンに変換した後、*n*-ヘキサンに転溶する。アルミナ（塩基性）ミニカラムで精製した後、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ又はアルカリ熱イオン化検出器付きガスクロマトグラフで定量し、ガスクロマトグラフ・質量分析計で確認する方法である。なお、1,1-ジメチルヒドラジンの濃度に換算係数2.665を乗じてダミノジッドの濃度に変換して分析値とする。ダミノジッドの分析値には、ダミノジッド及び1,1-ジメチルヒドラジンが含まれる。

#### (4) 検出限界 0.1 mg/kg (ダミノジッド換算)

## 2. 真度及び精度の評価

以下の食品を対象として添加回収試験（添加濃度 0.1 ppm）を行い、真度及び併行精度の確認を実施した。

農産物：玄米、大豆、コーヒ豆、ばれいしょ、ほうれんそう、キャベツ、りんご、オレンジ及びホップ

畜水産物：牛の筋肉、牛の脂肪、牛の肝臓、牛乳、鶏卵、さけ、うなぎ、しじみ、えび及びはちみつ

表 検討結果の真度及び併行精度（試行数5で実施）

	分析対象食品	検討結果*	目標値
真度	農産物	83～110%	70～120%
	畜水産物	71～93%	
併行精度	農産物	3～13%	15%未満
	畜水産物	4～13%	

\*高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフの結果

### 3. 答申案

別紙のとおり。

(参考) これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
平成27年 3月12日	
～平成28年9月16日	残留農薬等公示分析法検討会で検討
平成28年12月20日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年12月20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに告示試験法改定に係る食品健康影響評価について照会
平成28年12月20日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに回答について通知
平成28年12月27日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

#### ● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

● 穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○ 大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

## ダミノジッド試験法

ダミノジッド及び1, 1-ジメチルヒドラジンを分析対象とする。

## 1. 装置

アルカリ熱イオン化検出器又は高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ、ガスクロマトグラフ・質量分析計並びに水蒸気蒸留装置を用いる。水蒸気蒸留装置はガラス製で、その概略は、次の図による。

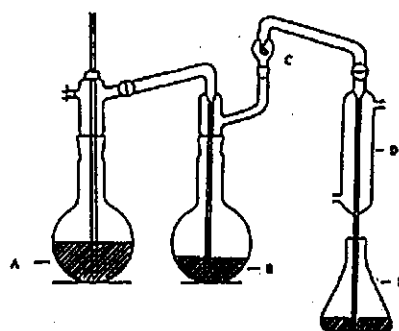
A : 500 ml～1,000ml の丸底フラスコ (水蒸気発生用)

B : 500 ml～1,000ml の丸底フラスコ (蒸留用)

C : 蒸留トラップ

D : 冷却管

E : 100ml の三角フラスコ



## 2. 試薬・試液

次に示すもの以外は、第2 添加物の部C 試薬・試液等の項に示すものを用いる。

なお、「(特級)」と記載したものは、日本工業規格試薬の特級の規格に適合するものであることを示す。

アセトン 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害となる物質を含まないものを用いる。

アルミナ(塩基性) ミニカラム (1,710mg) 内径8～9mmのポリエチレン製のカラム管に、アルミナ(塩基性) 1,710mgを充填したもの又はこれと同等の分離特性を有するものを用いる。

液相分離ろ紙 化学分析用ろ紙をシリコン処理したものを用いる。

消泡用シリコン シリコンを消泡用に製造したものを用いる。

o-ニトロベンズアルデヒド o-ニトロベンズアルデヒド (特級)

1 w/v % o-ニトロベンズアルデヒド・メタノール溶液 o-ニトロベンズアルデヒド 100mg にメタノール 10ml を加えて溶かす。用時調製する。

n-ヘキサン 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害となる物質を含まないものを用いる。

水 蒸留水、精製水、純水などの化学分析に適したものを用いる。当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含む場合には、n-ヘキサン等の溶媒で洗浄したものを用いる。

メタノール 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害となる物質を含まないものを用いる。

リン酸緩衝液 (pH 5) リン酸一カリウム 13.15 g 及びリン酸二カリウム 0.59 g に水を加えて溶かし、100ml とする。

### 3. 標準品

1, 1-ジメチルヒドラジン標準品 本品は1, 1-ジメチルヒドラジン97%以上を含む。

### 4. 試験溶液の調製

#### a 抽出法

##### ① 農産物の場合

穀類、豆類及び種実類の場合は、検体を425 $\mu$ mの標準網ふるいを通るように粉碎して均一化した後、その10.0gを量り採る。ただし、ふるいを通すことが困難な食品の場合は、約2mm角に細切して均一化した後、その10.0gを量り採る。

果実及び野菜の場合は、検体約1kgを精密に量り、必要に応じ適量の水を量って加え、細切均一化した後、検体20.0gに相当する量を量り採る。

抹茶の場合は、検体5.00gを量り採る。

茶及びホップの場合は、検体を425 $\mu$ mの標準網ふるいを通るように粉碎して均一化した後、その5.00gを量り採る。

これに水80mlを加え、細砕した後、ガラス繊維ろ紙を用いて吸引ろ過する。ろ紙上の残留物に水40mlを加え、細砕した後、上記と同様にろ過する。得られたろ液を合わせ、水を加えて正確に200mlとする。この溶液から穀類、豆類、種実類、果実及び野菜の場合は正確に20ml（茶及びホップの場合は正確に40ml）を丸底フラスコ（蒸留用）に分取し、水80mlを加える。

##### ② 畜産物（乳、卵及びはちみつ以外）の場合

検体を細切均一化した後、その10.0g（脂肪は5.00g）を量り採り、水80mlとn-ヘキサン40mlを加え、細砕した後、ガラス繊維ろ紙を用いて吸引ろ過し、水層とn-ヘキサン層をそれぞれ採る。ろ紙上の残留物に先のn-ヘキサン層を加え、さらに水40mlを加えて細砕した後、上記と同様にろ過する。得られた水層を合わせ、水を加えて正確に200mlとする。この溶液から正確に20ml（脂肪は正確に40ml）を丸底フラスコ（蒸留用）に分取し、水80mlを加える。

##### ③ 乳、卵及びはちみつの場合

検体を均一化した後、その10.0gを直接丸底フラスコ（蒸留用）に量り採り、水80mlを加える。

#### b 蒸留

a 抽出法の丸底フラスコ（蒸留用）に水酸化ナトリウム60gを水冷しながら、少量ずつ加えて溶かす。これに消泡用シリコン1～2滴及び沸騰石を加えた後、直ちに蒸留装置に取り付ける。別に、リン酸緩衝液（pH5）5ml及びフェノールフタレイン試液1滴を入れた100mlの三角フラスコを水蒸気蒸留装置に取り付け、丸底フラスコ（水蒸気発生用）を加熱しておく。留液が45mlになるまで水蒸気蒸留し、留液が着色しないことを確認する。蒸留が約15分間で終了するように加熱強度を調節する。

#### c 誘導体化

b 蒸留で得られた留液に1w/v% o-ニトロベンズアルデヒド・メタノール溶液1mlを加えて振り混ぜた後、40℃で16時間放置する。これにn-ヘキサン50mlを加えて5分間振とう後、静置し、n-ヘキサン層を採り、液相分離ろ紙を用いてろ過する。水層にn-ヘキサン50mlを加え、上記と同様に操作して、得られたn-ヘキサン層を合わせる。n-ヘキサン10mlを用いてろ紙上の残留物を洗い、洗液を先のn-ヘキサン層に合わせ、40℃以下でn-ヘキサンを除去する。この残留物にアセト

ン及びn-ヘキサン (1:19) 混液5mlを加えて溶かす。

d 精製

アルミナ (塩基性) ミニカラム (1,710mg) にアセトン及びn-ヘキサン (1:19) 混液10mlを注入し、流出液は捨てる。このカラムにc 誘導体化で得られた溶液を注入し、さらに、アセトン及びn-ヘキサン (1:19) 混液10mlを注入し、全溶出液を採り、40℃以下で濃縮し、溶媒を除去する。この残留物をアセトンに溶かし、穀類、豆類、種実類、茶、ホップ及び畜水産物 (乳、卵及びはちみつは除く) の場合は正確に1ml、果実及び野菜の場合は正確に2ml、乳、卵及びはちみつの場合は正確に10mlとしたものを試験溶液とする。

5. 操作法

a 検量線の作成

1, 1-ジメチルヒドラジン標準品の500mg/l水溶液を調製する。この1mlを採り、リン酸緩衝液 (pH5) 5ml及び水40mlを加えたものに1w/v% o-ニトロベンズアルデヒド・メタノール溶液1mlを加えて振り混ぜた後、40℃で16時間放置する。これにn-ヘキサン50mlを加えて5分間振とう後、静置し、n-ヘキサン層を採り、液相分離ろ紙を用いてろ過する。水層にn-ヘキサン50mlを加え、上記と同様に操作して、得られたn-ヘキサン層を合わせる。n-ヘキサン10mlを用いてろ紙上の残留物を洗い、洗液を先のn-ヘキサン層に合わせ、40℃以下でn-ヘキサンを除去する。この残留物を溶解してアセトン溶液を数点調製し、それぞれガスクロマトグラフに注入し、ピーク高法又はピーク面積法で検量線を作成する。なお、本法に従って試験溶液を調製した場合、試料中0.1mg/kgに相当する試験溶液中濃度は0.1mg/l (ダミノジッド換算) である。

b 定量試験

試験溶液をガスクロマトグラフに注入し、aの検量線で1, 1-ジメチルヒドラジンの含量を求め、次式によりダミノジッドの含量を求める。

$$\text{ダミノジッドの含量 (ppm)} = 1, 1\text{-ジメチルヒドラジンの含量 (ppm)} \times 2.665$$

c 確認試験

ガスクロマトグラフ・質量分析計により確認する。

d 測定条件

(例)

① ガスクロマトグラフ

検出器：アルカリ熱イオン化検出器又は高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ

カラム：トリプルオロプロピルメチルポリシロキサン 内径0.25mm、長さ30m、膜厚0.25μm

カラム温度：60℃で2分間保持し、その後毎分10℃で昇温する。280℃に到達後8分間保持する。

試験溶液注入口温度 250℃

検出器 280℃で操作する。

キャリアーガス：ヘリウム

注入量：2μl

保持時間の目安：15分

② ガスクロマトグラフ・質量分析計

カラム：トリフルオロプロピルメチルポリシロキサン 内径0.25mm、長さ30m、膜厚0.25 $\mu$ m

カラム温度：80 $^{\circ}$ Cで2分間保持し、その後毎分15 $^{\circ}$ Cで昇温する。200 $^{\circ}$ Cに到達後、毎分30 $^{\circ}$ Cで昇温し、250 $^{\circ}$ Cに到達後3分間保持する。

試験溶液注入口温度：250 $^{\circ}$ C

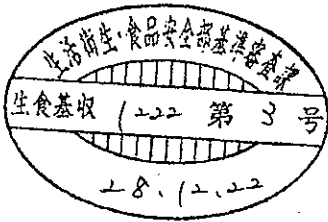
キャリアーガス：ヘリウム

イオン化モード（イオン化エネルギー）：EI（70eV）

主なイオン（m/z）：193、77

注入量：2 $\mu$ l

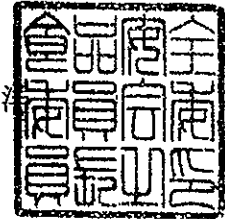
保持時間の目安：9分



府食第740号  
平成28年12月20日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



食品安全基本法第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行う  
ことが明らかに必要でないときについて（回答）

平成28年12月13日付け厚生労働省発生食1213第11号により貴省から当委員会に対し照会された事項について、下記のとおり回答いたします。

#### 記

以下の事項については、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、厚生労働大臣が当委員会に意見を求めるに当たって、同法第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときに該当すると認められる。

1. 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき定められた、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号。以下「規格基準告示」という。）第1 食品の部A 食品一般の成分規格の5の（3）に示す「2,4,5-T試験法」を改定すること。
2. 規格基準告示第1 食品の部A 食品一般の成分規格の5の（12）に示す「ダミノジッド試験法」を改定すること。
3. 規格基準告示第1 食品の部A 食品一般の成分規格の5の（16）に示す「マラカイトグリーン試験法」を改定すること。

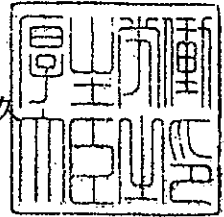


天

厚生労働省発生食 1221 第 2 号  
平成 28 年 12 月 21 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる規格基準の設定について

2, 4, 5-T 試験法  
ダミノジット試験法  
マラカイトグリーン試験法

平成 29 年 2 月 6 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 穉山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 12 月 21 日付け厚生労働省発生食 1221 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくマラカイトグリーン試験法に係る規格基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

## マラカイトグリーン試験法

マラカイトグリーンは、食品安全委員会による食品健康影響評価において「発がん性のメカニズムを明らかにすることはできず、ヒトにおける発がんリスクは明確ではないが、現時点で評価した試験結果からみる限り、げっ歯類における発がん性が示唆され、遺伝毒性も否定できないことからマラカイトグリーン及びロイコマラカイトグリーンに ADI を設定することは適当でない。」と評価された。

この評価結果をふまえ、平成18年2月に、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において、「食品に含有されるものであってはならない」（以下「不検出基準」という。）とすることとされ、規制対象がマラカイトグリーン及びロイコマラカイトグリーンとなった。

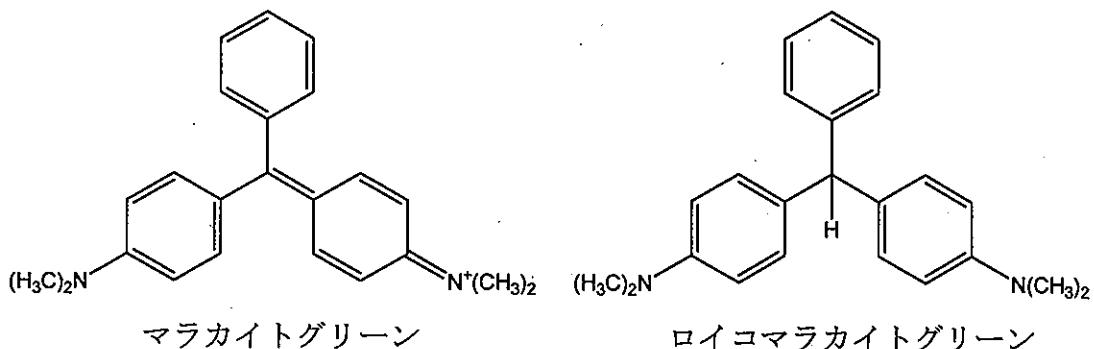
従来、不検出基準を含む農薬等については、試験法の検出限界により規制が行われることから、規格基準の改正と同時に試験法を告示し、併せてその検出限界が別途通知されているところである。

現行の告示法では有害性の高い試薬を用いていること、一部の食品において添加回収試験で回収率が低いことから、試験法について開発が進められてきたが、今般、その開発が終了したため、同試験法について審議するものである。

### 1. 概要

#### (1) 分析対象の化合物

マラカイトグリーン及びロイコマラカイトグリーン



#### (2) 分析対象食品

畜水産物

#### (3) 試験法の概要

マラカイトグリーン及びロイコマラカイトグリーンをジブチルヒドロキシトルエン・エタノール溶液及びクエン酸溶液を加えて摩砕均一化した試料からアセトンで抽出する。スルホン酸塩修飾ジビニルベンゼン-N-ビニルピロリドン共重合体ミニカラム及び四級アンモニウム塩修飾ジビニルベンゼン-N-ビニルピロリドン共重合体ミニ

カラムで精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計で定量及び確認する方法である。

(4) 検出限界 各化合物0.002 mg/kg

## 2. 真度及び精度の評価

以下の食品を対象として添加回収試験（添加濃度 0.002 ppm）を行い、真度及び併行精度の確認を実施した。

牛の筋肉、牛の脂肪、牛の肝臓、鶏の筋肉、牛乳、鶏卵、はちみつ、うなぎ、しじみ、しめさば。

表 検討結果の真度及び併行精度（試行数5で実施）

	化合物	検討結果	目標値
真度	マラカイトグリーン	78～93%	70～120%
	ロイコマラカイトグリーン	77～92%	
併行精度	マラカイトグリーン	3～8%	25%未満
	ロイコマラカイトグリーン	2～8%	

## 3. 答申案

別紙のとおり。

(参考) これまでの経緯

- 平成17年 9月13日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価について要請
- 平成17年10月20日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
- 平成17年11月16日 厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
- 平成17年11月21日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
- 平成17年11月24日 食品安全委員会から委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成18年 2月 9日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
- 平成18年 5月30日 残留基準告示
- 平成28年 9月16日
- ～11月29日 残留農薬等公示分析法検討会で検討
- 平成28年12月13日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに告示試験法改定に係る食品健康影響評価について照会
- 平成28年12月20日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに回答について通知

平成28年12月21日 薬事・食品衛生審議会へ諮問

平成28年12月27日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

## マラカイトグリーン試験法

マラカイトグリーン及びロイコマラカイトグリーンを分析対象とする。

### 1. 装置

液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計を用いる。

### 2. 試薬・試液

次に示すもの以外は、第2 添加物の部C 試薬・試液等の項に示すものを用いる。

なお、「(特級)」と記載したものは、日本工業規格試薬の特級の規格に適合するものであることを示す。

アセトニトリル 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

アセトン 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

エタノール 当該農薬等の成分である物質の分析の妨害物質を含まないものを用いる。

ギ酸アンモニウム ギ酸アンモニウム (特級)

クエン酸(無水) クエン酸(無水) (特級)

スルホン酸塩修飾ジビニルベンゼン-N-ビニルピロリドン共重合体カラム (500mg) 内径12~13mmのポリエチレン製のカラム管に、スルホン酸塩修飾ジビニルベンゼン-N-ビニルピロリドン共重合体500mgを充填したもの又はこれと同等の分離特性を有するものを用いる。

四級アンモニウム塩修飾ジビニルベンゼン-N-ビニルピロリドン共重合体カラム (150mg) 内径12~13mmのポリエチレン製のカラム管に、四級アンモニウム塩修飾ジビニルベンゼン-N-ビニルピロリドン共重合体150mgを充填したもの又はこれと同等の分離特性を有するものを用いる。

50mmol/l ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH3.5) ギ酸アンモニウム3.15gを量り、水990mlを加えて溶かし、ギ酸でpH3.5に調整した後、水を加えて1,000mlとする。

### 3. 標準品

マラカイトグリーンシュウ酸塩標準品 本品はマラカイトグリーンシュウ酸塩98%以上を含む。

ロイコマラカイトグリーン標準品 本品はロイコマラカイトグリーン98%以上を含む。

### 4. 試験溶液の調製

#### a 抽出法

試料を正確に量り、重量比で1/2量の15w/w%ジブチルヒドロキシトルエン・エタノール溶液及び重量比で1/2量の50w/w%クエン酸溶液をそれぞれ加え磨砕均一化した後、試料10.0g(脂肪の場合は5.00g)に相当する量を量り採る。アセトン100mlを加え、細切均一化した後、ガラス繊維ろ紙を用いて吸引ろ過する。ろ紙上の残留物にアセトン50ml(はちみつの場合は水10ml及びアセトン50ml)を加えて細切均一化し、上記と同様にろ過する。

得られたろ液を合わせ、アセトンで正確に200mlとする。この溶液から正確に1ml（脂肪の場合は2ml）を量り採り、2 vol%ギ酸4mlを加える。

b 精製法

スルホン酸塩修飾ジビニルベンゼン-N-ビニルピロリドン共重合体ミニカラム（500mg）に、アセトニトリル及び2 vol%ギ酸各5mlを順次注入し、各流出液は捨てる。四級アンモニウム塩修飾ジビニルベンゼン-N-ビニルピロリドン共重合体ミニカラム（150mg）に、アセトニトリル及びアンモニア水（9：1）混液5mlを注入し、流出液は捨てる。スルホン酸塩修飾ジビニルベンゼン-N-ビニルピロリドン共重合体ミニカラムにa 抽出法で得られた溶液を注入した後、アセトニトリル5mlを注入し、流出液は捨てる。次いで、このカラムの下部に四級アンモニウム塩修飾ジビニルベンゼン-N-ビニルピロリドン共重合体ミニカラムを接続し、アセトニトリル及びアンモニア水の混液（9：1）10mlを注入し、溶出液を採り、アセトニトリル及びアンモニア水の混液（9：1）を加えて正確に10mlとしたものを試験溶液とする。

5. 操作法

a 検量線の作成

マラカイトグリーンシュウ酸塩標準品及びロイコマラカイトグリーン標準品をそれぞれアセトンに溶かして500mg/l（マラカイトグリーンシュウ酸塩標準品については、マラカイトグリーンとしての濃度）とし標準原液とする。各標準原液を適宜混合してアセトニトリル及びアンモニア水（9：1）混液で希釈した溶液を数点調製し、それぞれ液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計に注入し、ピーク高法又はピーク面積法で検量線を作成する。なお、本法に従って試験溶液を調製した場合、試料中0.002mg/kgに相当する試験溶液中濃度は0.00001mg/lである。

b 定量試験

試験溶液を液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計に注入し、a 検量線の作成によりマラカイトグリーン及びロイコマラカイトグリーンの定量を行う。

c 確認試験

液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計により確認する。

d 測定条件

（例）

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル 内径2.1mm、長さ150mm、粒子径5 μm

カラム温度：40℃

移動相：アセトニトリル及び50mmol/lギ酸アンモニウム緩衝液（pH3.5）混液（3：7）から（9：1）までの濃度勾配を15分間で行い（9：1）で10分間保持する。

イオン化モード：エレクトロスプレーイオン化法、ポジティブモード

主なイオン（m/z）

マラカイトグリーン：プリカーサーイオン329、プロダクトイオン313、165

ロイコマラカイトグリーン：プリカーサーイオン331、プロダクトイオン316、239

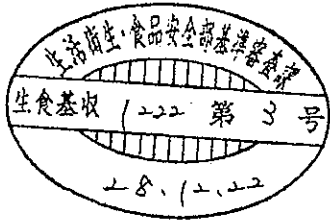
注入量：10 μl

保持時間の目安

マラカイトグリーン：8分

ロイコマラカイトグリーン：16分

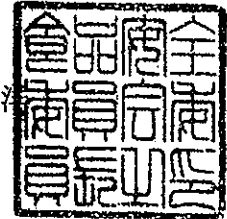




府食第740号  
平成28年12月20日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



食品安全基本法第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行う  
ことが明らかに必要でないときについて（回答）

平成28年12月13日付け厚生労働省発生食1213第11号により貴省から当委員会に対し照会された事項について、下記のとおり回答いたします。

記

以下の事項については、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、厚生労働大臣が当委員会に意見を求めるに当たって、同法第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときに該当すると認められる。

1. 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき定められた、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号。以下「規格基準告示」という。）第1 食品の部A 食品一般の成分規格の5の（3）に示す「2,4,5-T試験法」を改定すること。
2. 規格基準告示第1 食品の部A 食品一般の成分規格の5の（12）に示す「ダミノジッド試験法」を改定すること。
3. 規格基準告示第1 食品の部A 食品一般の成分規格の5の（16）に示す「マラカイトグリーン試験法」を改定すること。

